

(19) 世界知的所有權機關  
國際事務局



(43) 國際公開日  
2004 年 7 月 1 日 (01.07.2004)

**PCT**

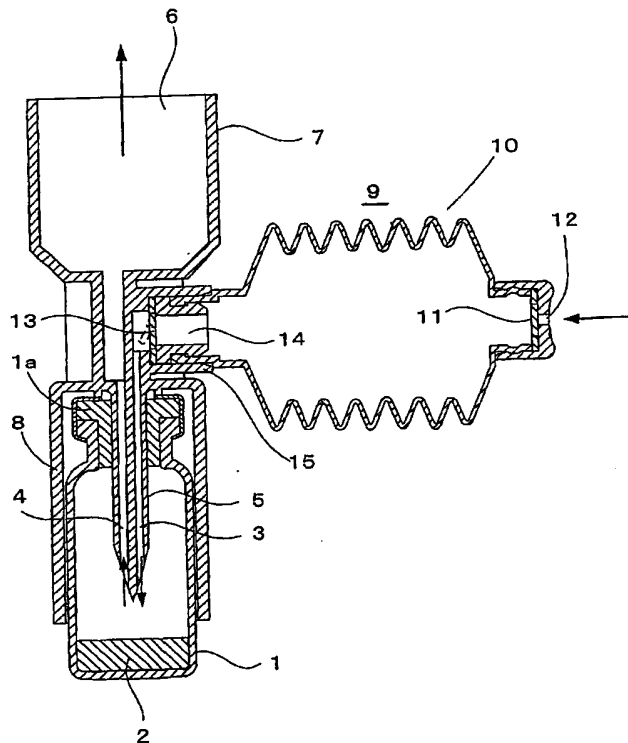
(10) 国際公開番号  
**WO 2004/054555 A1**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 国際特許分類: <b>A61K 9/72</b>, 9/14, 9/19, 38/28, A61P 5/50, 43/00, A61M 13/00, 15/00, A61J 3/02</p> | <p>(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8535 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 Tokyo (JP).</p> |
| <p>(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015931</p>   |  |
| <p>(22) 国際出願日: 2003年12月12日 (12.12.2003)</p>   | <p>(72) 発明者; および</p>   |
| <p>(25) 国際出願の言語: 日本語</p>  | <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山下 親正 (YAMASHITA, Chikamasa) [JP/JP]; 〒772-0034 徳島県鳴門市大津町徳長字川向西ノ越1-1-5 Tokushima (JP).</p>         |
| <p>(26) 国際公開の言語: 日本語</p>  | <p>赤木 亮之 (AKAGI, Akitsuna) [JP/JP]; 〒779-0225 徳島県鳴門市大麻町松字高麗2-3-6 Tokushima (JP).</p>   |
| <p>(30) 優先権データ: 特願2002-363158</p>   | <p>福永 裕一郎 (FUKUNAGA, Yuichiro) [JP/JP]; 〒771-0203 徳島県板野郡北島町中村字宮北裏2-7 リッチde北島505号 Tokushima (JP).</p>                           |
| <p>2002年12月13日 (13.12.2002) JP</p>  |  |

[続葉有]

**(54) Title: NOVEL DRY POWDER INHALATION SYSTEM FOR TRANSPULMONARY ADMINISTRATION**

(54) 発明の名称: 新しい経肺投与用乾燥粉末吸入システム



**(57) Abstract:** It is intended to provide a novel dry powder inhalation system for transpulmonary administration which is suitable for transpulmonary administration. This novel dry powder inhalation system for transpulmonary administration comprises: (1) a container having a freeze-dried composition for transpulmonary administration which is prepared by freeze-drying a liquid composition containing a component in an undissolved state and has the following properties (i) to (iii): (i) being in the form of a non-powdery cake; (ii) having a disintegration index of 0.05 or more; and (iii) upon an air impact of an air speed of at least 1 m/sec and an air flow rate of at least 17 ml/sec, being disintegrated into fine particles having an average particle diameter (an aerodynamic particle diameter) of 10  $\mu$ m or less or an effective particle rate of 10% or more; combined with (2) a means of applying the above-described air impact to the freeze-dried composition in the above-described container, and a means of discharging the powdery freeze-dried composition having been disintegrated into fine particles.

(57) 要約: 本発明は、経肺投与に適した新規な経肺投与用乾燥粉末吸入システムを提供する。本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、(1) 配合成分を非溶解状態で含む組成物を凍結乾燥して調製してなる、下記(i)~(iii)の特性: (i) 非粉末のケーキ状態を有する、(ii) 崩壊指数が0.05以上で

ある、及び(iii)少なくとも 1 m/secの空気速度によって、平均粒子径（空気力学的粒子径

[統葉有]

**WO 2004/054555 A1**



(74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Elji et al.); 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

）が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる：を有する経肺投与用の凍結乾燥組成物を収容した容器と、(2)上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段、及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えたデバイスとを組み合わせ用いられる経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

## 明 細 書

## 新しい経肺投与用乾燥粉末吸入システム

## 技術分野

5

本発明は、経肺投与に適した新規な乾燥粉末吸入システムに関する。より詳細には、本発明は容器に収容して提供される凍結乾燥組成物を使用時に微粒子化することによって経肺投与に適した製剤形態に調製し、そのまま吸入投与できる経肺投与用乾燥粉末吸入システムに関する。

10

さらに、本発明は、当該経肺投与用乾燥粉末吸入システムに関連する下記の技術に関する。具体的には、かかる技術としては、使用時に経肺投与に適した微粒子粉末（経肺投与用乾燥粉末製剤）に調製可能な凍結乾燥組成物、当該経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法、上記凍結乾燥組成物を用いた吸入による経肺投与方法、並びに経肺投与用乾燥粉末製剤を使用時に製造するための凍結乾燥組成物の使用などを挙げることができる。

15

尚、以下、本明細書において微粒子という用語は、粉末（微粉末）状、針状、板状及び繊維状などといった形状の別を問わず、微細な形状を有するものを包括的に含む意味で用いられる。

20

## 背景技術

一般的に、経肺投与に際しては、医薬品に含まれる有効成分の平均粒子径を10ミクロン以下、望ましくは5ミクロン以下にすることによって該有効成分を効率良く肺へ到達させることができることが知られている。このため、従来の経肺投与用吸入剤は、医薬品原体を予め経肺投与に適した粒子径にするために、スプレードライ法やジェットミル法などで微粒子を調製し、またはさらに加工処理をして、これを吸入デバイスに充填して提供されているのが現状である。

25

具体的には、従来より、例えば乾燥粉末吸入剤として、（1）薬物微粒子のみからなる粉末状組成物を適当な容器に充填してなる製剤、（2）薬物微粒子同士が柔らかく造粒されて比較的大きな粒径を形成してなる粉末状組成物を適当な容器に

充填してなる製剤、および（３）薬物微粒子と該薬物微粒子より粒径の大きい賦形粒子（乳糖など）とが均一に混合された混合粒子からなる粉末状組成物を適当な容器に充填してなる製剤という、３種類のものが知られている（例えば、特開平１１－１７１７６０号公報等参照）。当該文献には、これらの乾燥粉末吸入剤を気道内に投与すると、（１）は組成物中の該薬物微粒子が気管や気管支などの下気道に到達し沈着し、（２）は造粒された薬物が気道内を飛行中に微粒子に解離し、生成した薬物微粒子が気管や気管支などの下気道に到達し沈着し、（３）は賦形剤が口腔内、咽頭あるいは喉頭に沈着して、薬物微粒子のみが気管や気管支などの下気道に到達して沈着するといった挙動を示すことが記載されている。

10      このように、従来の経肺投与用乾燥粉末吸入剤は、予め吸入成分を望ましい微粒子に製造した後、またはこの微粒子を何らかの方法で加工したものを、吸入デバイスに充填したものをを用いて経肺投与されている。

通常、低分子薬物は微粒子化するために、スプレードライ法（例えば、特開平１１－１７１７６０号公報等）やジェットミル法（例えば、特開２００１－１５  
15      １６７３号公報等）等が用いられている。ここで用いられるジェットミル法は、１０００Ｌ／ｍｉｎ以上の空気流量で、しかも音速以上の空気速度によって生じる空気衝撃を低分子薬物に与えて該薬物を微粒子化する方法であって、低い空気衝撃で薬物を微粒子化する方法については知られていない。

一方、ペプチドや蛋白質等の高分子薬物に関しては、例えば、添加剤を含む医薬原液のスプレー溶液をスプレードライ法によってワンステップで平均粒子径５ミクロン以下の微粒子とし、これを吸入デバイスに充填する方法（スプレードライ法：例えばＷＯ９５／３１４７９等）、ペプチドや蛋白質を添加剤と共に凍結乾燥し、次いで該凍結乾燥物をジェットミル等で微粒子化してこれを吸入デバイスに充填する方法が知られている（凍結乾燥－ジェットミル法；例えばＷＯ９１／  
25      １６０３８等）。

しかし、上記に示したスプレードライ法やジェットミル法で調製される従来の経肺投与用乾燥粉末吸入剤は、特にペプチドや蛋白質等の高分子薬物には必ずしも理想的な製剤ではない。例えば、ＷＯ９５／３１４７９にスプレードライ工程中にインターフェロンが約２５％失活することが記載されているように、スプレ

ードライ法によると製造工程で蛋白質等が失活し、薬物活性が低下することが予想される。尚、高分子薬物についても、低分子薬物と同様に、低い空気衝撃で微粒子化する方法は知られていない。

5 また、スプレードライ法や凍結乾燥—ジェットミル法は、いずれも調製した微粉末をスプレードライ装置またはジェットミル装置から回収して容器に小分け充填するという操作が必要である。このため、かかる操作に伴って、回収や充填ロスによる調製収率の低下及びそれに伴う原価コストの上昇、並びに製剤への夾雑物の混入等という問題が不可避免的に生じてしまう。また、一般に粉末を微量で精度良く小分け充填することは困難である。従って、かかる粉末状での微量の小分け充填が必須であるスプレードライ法や凍結乾燥—ジェットミル法によると必然的に高精度な微量粉末充填法の確立が必要とされる。事実、例えば米国特許公報第5,826,633号公報には、微粉末を粉末充填するシステム、装置及び方法について詳細な内容が記載されている。

15

#### 発明の開示

本発明は、上記従来の経肺投与用乾燥粉末吸入剤に関する種々の問題を解決することを目的とするものである。具体的には、本発明は容器内に収容された凍結乾燥組成物を、該容器内で経肺投与に適した粒子径に微粒子化し、そのまま吸入による経肺投与に使用できる新規な製剤システム並びに投与システムを提供することを目的とするものである。

20

本発明者らは、上記目的を達成するため日夜鋭意研究を重ねていたところ、有効成分として薬理活性物質を容器に液充填して凍結乾燥法により調製した非粉末状態の凍結乾燥組成物が、思いもよらず比較的低い空気衝撃で該容器内に収納されたままで微粒子化できることを見出した。かかる知見に基づいて、本発明者らは更に研究を重ねることによって、容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を、該組成物に所定の空気衝撃を与えるように容器内に所定の速度と流量で空気を導入する手段と微粒子化された粉末組成物を容器から排出する手段とを備えたデバイスと組み合わせて用いることによって、使用者において使用時（特に吸入時）に且つ簡単に、凍結乾燥された非粉末製剤を経肺投与に適した微粒子状

25

態に調製でき、このため該微粒子をそのまま吸入服用することにより経肺投与が可能であることを見出した。更に、本発明者らは、容器に液充填する薬理活性物質含有組成液は、配合成分、特に有効成分である薬理活性物質が、溶媒に澄明に溶解若しくは澄明に混和している場合に限らず、溶媒に溶解しないか若しくは溶解しきれない状態（非溶解状態）で存在している場合であっても、所定の空気衝撃によって経肺投与に適した微粒子化可能な凍結乾燥組成物として調製できることを見出した。そして、本発明者らは、当該経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば、前述した従来の経肺投与用乾燥粉末吸入剤に関わる問題を全て解決できることを確認した。

すなわち、上記本発明の経肺投与システムによれば、別途装置で微粒子化した後に容器に小分け充填する必要がないためコンタミネーションの問題なく、経肺投与に供することができる。また、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば、薬効成分である蛋白質やペプチド等がスプレードライ法等のように製造工程で高温に曝されることがないので、高温曝露による薬理活性の低下が問題とならない。このことは高価な薬物であるペプチドや蛋白質等の薬理活性物質について製剤製造コストが低下できること、すなわち本発明の経肺投与システムが経済的においても有用であることを意味する。更にまた、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば極めて高い有効粒子割合（肺への薬剤の到達量：Fine Particle Fraction, Respirable Fraction）が得られ、薬物を効率良く肺へ到達することが可能となる。

本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、有効成分を含む非溶解状態の組成物を凍結乾燥して調製してなる非粉末のケーキ状形態の凍結乾燥組成物を経肺投与用の製剤として用いることを特徴とする。こうした調製されたケーキ状形態の凍結乾燥組成物を乾燥粉末吸入用デバイスに適用してなる本発明の乾燥粉末吸入システムによれば、従来の乾燥粉末吸入剤で採用される例えばジェットミル法やドライスプレー法に従って予め経肺投与に適した大きさに微粒子化してなる粉末状の製剤を本発明の乾燥粉末吸入用デバイスに適用した場合に比して、有意に高い有効粒子割合を得ることができる。こうしたことから、本発明の乾燥粉末吸入システムは高性能な経肺投与システムとして位置づけることができる。

本発明はかかる知見に基づいて開発されたものであり、下記の態様を含むものである。

- 項 1. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、下記 (i)～(iii) の特性を有する経肺投与用の凍結乾燥組成物：
- 5 (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、  
(ii) 崩壊指数が 0.05 以上である、及び  
(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる。
- 10 項 2. 有効成分として高分子薬物を含む、項 1 に記載の凍結乾燥組成物。
- 項 3. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、下記特性：
- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、  
(ii) 0.05 以上の崩壊指数を有する、及び  
15 (iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる
- 20 有する凍結乾燥組成物を収容した容器に、上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできるデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を導入し、  
それによって上記凍結乾燥組成物を平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子とする、経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。
- 項 4. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである請求項 3 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。
- 25 項 5. デバイスとして下記 (A) または (B) に記載の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化することを特徴とする項 3 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法：
- (A) 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを備え、

- 5 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス；または

- 10 (B) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

- 15 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

- 20 項6. (1) 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、下記特性：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 崩壊指数が0.05以上である、及び

- 25 (iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる：

を有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、

(2) 上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段、及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えたデバイスとを組み合わせて用いられる経肺投与用乾燥粉末吸入システム。



項 7. 吸入時に上記容器と上記デバイスとが組み合わされて用いられる、項 6 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

項 8. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである項 6 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

5 項 9. デバイスとして、下記

(A) 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を使用者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを

10 備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるよ

15 うに構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス、または

(B) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

20 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾

25 燥粉末吸入デバイス

を用いる項 6 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

項 10. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、下記特性：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.05以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも1 m/secの空気速度及び少なくとも17 ml/secの空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる：

- 5 有する凍結乾燥組成物に、使用時に上記の空気衝撃を与えることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上になるように微粒子化し、該微粒子化された粉末を使用者に吸入により投与させることを含む、経肺投与方法。

- 10 項11. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、項10に記載の経肺投与方法。

項12. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである項10に記載の経肺投与方法。

- 15 項13. デバイスとして下記(A)または(B)に記載する乾燥粉末吸入デバイスを用いる項11に記載の経肺投与方法：

(A) 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を使用者に吸入させるために用いられるデバイスであって、  
空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流  
20 路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを  
備え、

- 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と  
前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて  
前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物  
25 を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるよ  
うに構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス、または

(B) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通

する吸入口とを備え、

- 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

項 1 4. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、下記特性：

- 10 (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、  
(ii) 0.05 以上の崩壊指数を有する、及び  
(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる：
- 15 を有する凍結乾燥組成物を、上記平均粒子径または有効粒子割合を有する微粒子に粉末化して用いる、凍結乾燥組成物の吸入による経肺投与への使用。

項 1 5. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、項 1 4 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

項 1 6. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである項 1 4 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

項 1 7. 吸入による経肺投与用の乾燥粉末製剤の製造のための、下記凍結乾燥組成物の使用：

- 25 (i) 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、  
(ii) 非粉末のケーキ状形態を有する、  
(iii) 0.05 以上の崩壊指数を有する、及び  
(iv) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有

する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、

という特性を有し、使用時に上記平均粒子径または上記有効粒子割合になるように微粒子化して用いられる凍結乾燥組成物。

- 5 項18. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである、項17に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

- 項19. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、項17に記載の経肺投与用の乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

項20. 経肺投与用乾燥粉末製剤を調製するための下記特性を有する凍結乾燥組成物を製造するための、配合成分を非溶解状態で含む組成液の使用：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

- 15 (ii) 0.05以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、

- 20 という特性を有し、使用時に上記平均粒子径または上記有効粒子割合になるように微粒子化して用いられる凍結乾燥組成物。

項21. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである、項20に記載の配合成分を非溶解状態で含む組成液の使用。

- 項22. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、項20に記載の配合成分を非溶解状態で含む組成液の使用。

図面の簡単な説明

図1は、実施態様例1として記載する本発明の乾燥粉末吸入デバイス（噴射型1）を示す断面図である。なお、図中、矢印は外部エアーの流れを示す（以下、図2及び3において同じ）。

5      また各符号の意味は下記の通りである：1. 容器、1 a. 口栓、2. 凍結乾燥組成物、3. 空気噴射流路、4. 排出流路、5. 針部、6. 吸入口、7. 吸気部材、8. 筒状安全カバー、9. 空気圧送手段、10. ペロー体、11. 吸込弁、12. 吸込口、13. 吐出弁、14. 吐出口、15. 接続口（以下、図2～11において同じ）。

10      図2は、実施態様例2として記載する本発明の乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型1）を示す断面図である。また各符号の意味は下記の通りである：16. 吸引流路、17. 空気導入流路、18. 吸入口、19. 吸気部材（以下、図3において同じ）。

15      図3は、実施態様例3として記載する本発明の乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型2）を示す断面図である。

図4は、実施態様例4として記載する本発明の乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型3）を示す斜視図である。また各符号の意味は下記の通りである：21.ハウジング、22.ホルダー部、27.蓋、28.窓、32.マウスピース、32 a.マウスピースのキャップ、39.連結体（以下、図5～13において同じ）。

20      図5は、上記乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型3）の断面図である。また各符号の意味は下記の通りである：20.収容室、21 A.ヒンジ、23.ガイド部、24.ホルダー作動部、26.ハウジング本体、29.導入口、30.逆止弁、31.吸引口、33.隔壁部、35.取り出し体、36.レバー、37.機構部、39.連結体、40.ヒンジ、41.ヒンジ（以下、図6～13において  
25      同じ）。

図6の（a）は、上記乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型3）の部分断面図、（b）は同乾燥粉末吸入デバイスの針部の側面図である。また各符号の意味は下記の通りである：16 a.吸引流路16の先端口、17 a.空気導入流路17の先端口、34.周壁部、42.第2導入路、42 a.隔壁部33の導入溝、42

b. 周壁部 34 の導入溝、43. 隙間、44. 第2導入路 42 の一端、45. 第2導入路 42 の他端、46. 通気孔、47. 壁（以下、図7～13において同じ）。

図7～図10は、上記乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型3）の動作を説明する断面図である。符号25は出し入れ口を示す。

5 図11は、本発明の他の実施態様である乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型4）の斜視図である。符号48は操作体を示す。

図12は、本発明のその他の実施形態の乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型5）の斜視図である。符号49は操作体を示す。

10 図13は、本発明のその他の実施形態の乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型5）の斜視図である。符号49は操作体を示す。

### 発明を実施するための最良の形態

#### （1）凍結乾燥組成物

15 本発明の凍結乾燥組成物は、配合成分を非溶解状態で含む組成液を容器に液充填し、そのまま凍結乾燥することによって非粉末の乾燥状態に調製されてなる組成物である。好ましくは単回若しくは数回投与の有効量、特に好ましくは単回投与分の有効量の有効成分を含む非溶解状態の組成液を凍結乾燥して調製される凍結乾燥組成物である。

20 本発明の凍結乾燥組成物は、凍結乾燥処理によって得られる非粉末組成物の崩壊指数が0.05以上になるように上記組成液の組成（有効成分、並びに該有効成分と併用する担体の種類及びその量）を選択して調製することによって、容器内に導入（流入）された空気の衝撃（空気衝撃、噴射圧）により、瞬時もしくは速やかに経肺投与に適した粒子径まで微粒子化することができる。

25 ここで、本発明でいう崩壊指数は、凍結乾燥組成物について下記の方法に従って測定することによって得ることができる当該凍結乾燥組成物固有の値である：

#### ＜崩壊指数＞

胴径φ18mmあるいは胴径φ23mmの容器に、対象とする凍結乾燥組成物を構成する目的の成分を含有する組成液を0.2～0.5mlの範囲で液充填して、それを凍結乾燥する。次いで得られた非粉末状の凍結乾燥組成物に、n-ヘキサンを容器の壁

を通じて静かに1.0ml 滴下する。これを3000rpm で約10秒間攪拌させた混合液を光路長1mm, 光路幅10mm のUV セルに投入し, 速やかに分光光度計を用いて測定波長500nm で濁度を測定する。得られた濁度を凍結乾燥組成物を構成する成分の総量(重量)で割り、得られた値を崩壊指数と定義する。

- 5      ここで本発明の凍結乾燥組成物が備える崩壊指数の下限值としては、上記の0.05、好ましくは0.08、より好ましくは0.09、さらに好ましくは0.1、よりさらに好ましくは0.11、更により好ましくは0.12、特に好ましくは0.13を挙げることができる。

- 10      また本発明の凍結乾燥組成物が備える崩壊指数の上限値としては特に制限されないが、1.5、好ましくは1、より好ましくは0.9、さらに好ましくは0.8、更により好ましくは0.7、特に好ましくは0.6、特により好ましくは0.5を挙げることができる。好適には本発明の凍結乾燥組成物は、0.05以上であることを限度として、上記から任意に選択される下限値と上限値から構成される範囲内にある崩壊指数を有することが望ましい。例えば、崩壊指数の範囲として具体的には0.05~1.5、0.08~1.5、0.09~1、0.1~0.9、0.10~0.8、0.1~0.7、0.1~0.6、0.1~0.5を例示することができる。

- 20      本発明の凍結乾燥組成物は、凍結乾燥によって非粉末のケーキ状の形態に調製されてなるものである。本発明において非粉末状の凍結乾燥組成物とは、有効成分を含有する組成液を凍結乾燥して得られる乾燥固体であり、通常、凍結乾燥ケーキと呼ばれるものを意味する。但し、凍結乾燥工程あるいはその後のハンドリングでケーキにひびが入ったり、数個の大きな塊になったり、一部が破損して粉状になったものも、本発明の効果を損なわないことを限度として本発明が対象とする非粉末状の凍結乾燥組成物、すなわち非粉末のケーキ状形態を有する凍結乾燥組成物に包含される。

- 25      本発明の凍結乾燥組成物は、前述するように配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製されるものであって、0.05以上の崩壊指数と、非粉末のケーキ状の形態を備えており、さらに上記崩壊指数で表現される該凍結乾燥組成物の固有の性質に基づいて、少なくとも1m/sec の空気速度及び少なくとも1

7 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10 ミクロン以下または有効粒子割合が10 %以上の微粒子になることを特徴とするものである。

5 好ましい凍結乾燥組成物としては、上記空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が10 ミクロン以下、好ましくは5 ミクロン以下、または有効粒子割合が10 %以上、好ましくは20 %以上、より好ましくは25 %以上、さらに好ましくは30 %以上、特に好ましくは35 %以上の微粒子になるものを挙げることができる。

10 なお、凍結乾燥組成物に与える空気衝撃は、1 m/sec 以上の空気速度及び17 ml/sec 以上の空気流量を有する空気によって生じる衝撃であれば特に制限されない。具体的には、上記の空気衝撃としては、1 m/sec 以上、好ましくは2 m/sec 以上、より好ましくは5 m/sec 以上、よりさらに好ましくは10 m/sec 以上の空気速度によって生じる衝撃を例示することができる。ここで空気速度の上限としては、特に制限されないが、通常300 m/sec、好ましくは250 m/sec、より好ましくは200 m/sec、よりさらに好ましくは150 m/sec を挙げることができる。

15 20 25 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 10250 10255 10260 10265 10270 10275 10280 10285 10290 10295 10300 10305 10310 10315 10320 10325 10330 10335 10340 10345 10350 10355 10360 10365 10370 10375 10380 10385 10390 10395 10400 10405 10410 10415 10420 10425 10430 10435 10440 10445 10450 10455 10460 10465 10470 10475 10480 10485 10490 10495 10500 10505 10510 10515 10520 10525 10530 10535 10540 10545 10550 10555 10560 10565 10570 10575 10580 10585 10590 10595 10600 10605 10610 10615 10620 10625 10630 10635 10640 10645 10650 10655 10660 10665 10670 10675 10680 10685 10690 10695 10700 10705 10710 10715 10720 10725 10730 10735 10740 10745 10750 10755 10760 10765 10770 10775 10780 10785 10790 10795 10800 10805 10810 10815 10820 10825 10830 10835 10840 10845 10850 10855 10860 10865 10870 10875 10880 10885 10890 10895 10900 10905 10910 10915 10920 10925 10930 10935 10940 10945 10950 10955 10960 10965 10970 10975 10980 10985 10990 10995 11000 11005 11010 11015 11020 11025 11030 11035 11040 11045 11050 11055 11060 11065 11070 11075 11080 11085 11090 11095 11100 11105 11110 11115 11120 11125 11130 11135 11140 11145 11150 11155 11160 11165 11170 11175 11180 11185 11190 11195 11200 11205 11210 11215 11220 11225 11230 11235 11240 11245 11250 11255 11260 11265 11270 11275 11280 11285 11290 11295 11300 11305 11310 11315 11320 11325 11330 11335 11340 11345 11350 11355 11360 11365 11370 11375 11380 11385 11390 11395 11400 11405 11410 11415 11420 11425 11430 11435 11440 11445 11450 11455 11460 11465 11470 11475 11480 11485 11490 11495 11500 11505 11510 11515 11520 11525 11530 11535 11540 11545 11550 11555 11560 11565 11570 11575 11580 11585 11590 11595 11600 11605 11610 11615 11620 11625 11630 11635 11640 11645 11650 11655 11660 11665 11670 11675 11680 11685 11690 11695 11700 11705 11710 11715 11720 11725 11730 1



として使用できる薬理学的に何らかの活性を有する物（薬理活性物質：以下、単に薬物ともいう）ではあれば特に限定されないが、具体的には低分子薬物及び高分子薬物を挙げるができる。なお、高分子薬物には、酵素、ホルモン及び抗体などの蛋白質類（ペプチド及びポリペプチドを含む）、並びにDNA（遺伝子、  
5 cDNAを含む）やRNA等の核酸といったような生理活性成分が含まれる。

また、薬物の対象疾患としては、場合により、全身療法と局所療法の2つが考えられる。

低分子薬物としては、例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、モ  
10 メタゾン、ブデソニド、サルブタモール、サルメテロール、プロカテロール、塩酸ブプレノルフィン、アポモルフィン、タキソール、及びトブラマイシン等の抗生物質などが挙げられる。

高分子薬物（蛋白質類や核酸等の生理活性成分）としては、例えば、インターフェロン（ $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ）、インターロイキン（例えばインターロイキン-1, 2,  
15 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18等）、抗インターロイキン-1 $\alpha$ 抗体、インターロイキン-1受容体、インターロイキン受容体アンタゴニスト、インターロイキン-4受容体、抗インターロイキン-2抗体、抗インターロイキン-6受容体抗体、インターロイキン-4アンタゴニスト、インターロイキン-6アンタゴニスト、抗インターロイキン-  
20 ン-8抗体、ケモカイン受容体アンタゴニスト、抗インターロイキン-7受容体、抗インターロイキン-7抗体、抗インターロイキン-5抗体、インターロイキン-5受容体、抗インターロイキン-9抗体、インターロイキン-9受容体、抗インターロイキン-10抗体、インターロイキン-10受容体、抗インターロイキン-14抗体、インターロイキン-14受容体、抗インターロイキン-15抗体、  
25 インターロイキン-15受容体、インターロイキン-18受容体、抗インターロイキン-18抗体、エリスロポエチン（EPO）、エリスロポエチン誘導体、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球マクロファージ・コロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージ・コロニー刺激因子（M-CSF）、カルシトニン、インスリン、インスリン誘導体（LisPro, NovoRapid, HOE901, NN-304等）、インスルノトロピン、

インスリン様成長因子, グルカゴン, ソマトスタチンまたはそのアナログ, パソ  
プレッシンまたはそのアナログ, アミリン, ヒト成長ホルモン, 黄体形成ホルモ  
ン放出ホルモン, 卵胞刺激ホルモン, 成長ホルモン放出因子, 副甲状腺ホルモン,  
5 血管内皮細胞成長因子, 血小板由来増殖因子, ケラチノサイト成長因子, 上皮細  
胞成長因子, 繊維芽細胞成長因子, 脳由来神経栄養因子, 毛様体神経栄養因子,  
腫瘍壊死因子 (TNF), TNF 受容体, TNF 阻害剤, トランスフォーミング成長  
因子 (TGF), 肝細胞成長因子 (HGF), 神経成長因子 (NGF), 血液幹細胞成長因子,  
血小板増殖因子, ナトリウム利尿ペプチド, 血液凝固因子, 血液肝細胞成長因子  
(S-CSF), FLT3 リガンド, 抗血小板凝集阻害モノクローン抗体, ティッシュ・プ  
10 ラスミノージェン・アクチベータまたはその誘導体, スーパーオキシド・ディス  
ムターゼ, アンチセンス医薬, 免疫抑制剤 (例えば, シクロスポリン, タクロリ  
ムス水和物など), 癌抑制遺伝子 p53, 囊胞性線維症膜貫通型調節蛋白 (CFTR) 遺  
伝子, RNA interference (RNAi), Bridged Nucleic Acid (BNA),  $\alpha$ -1 アンチトリ  
プシン, トロンボポエチン (TPO), メタスタチン, デオキシリボヌクレアーゼ  
15 (Dnase), プロラクチン, オキシトシン, サイロトピン放出ホルモン (TRH), 殺  
菌性/透過性増加タンパク質 (BPI), 並びにインフルエンザワクチン, エイズワク  
チン, ロタウイルスワクチン, マラリアワクチン, 及び Mtb72f 等の結核ワクチン  
等のワクチン製剤などを挙げることができる。

これらの有効成分は1種単独で又は2種以上組み合わせて使用することができ  
20 る。なお, 上記各種ペプチド類には, 天然型ポリペプチド, 遺伝子組み替え型ポ  
リペプチド, 化学合成によるポリペプチド等も包含される。

また, これらの有効成分は, それ自体フリー若しくは塩の状態で用いてもよい  
し, また任意の保持体に保持された形態で用いることができる。かかる保持体と  
しては, 有効成分 (例えば, 蛋白質類や核酸などの高分子薬物, 合成低分子薬物  
25 を含む) を任意の付着/存在態様 (吸着, 内包, 包接, イオン結合など) で保持  
できるものであれば特に制限されず, 例えば脂質膜構造体, マイクロカプセル,  
シクロデキストリン, デンドリマー, マイクロスフェア, ナノカプセル, ナノス  
フェア等を挙げることができる。なお, ここで脂質膜構造体には, 一枚膜リポソ  
ームや多重層リポソーム等のリポソーム, O/W型またはW/O/W型のエマル

ジョン、球状ミセル、ひも状ミセル、層状構造物などが含まれる。

また、デンドリマーとは、一般に分子の鎖が一定のルールに基づいて中心から外方向へ三次元的に規則正しく広がった形をした分子である。デンドリマーは球状構造を持ち、その内部に薬物を取り込むスペースを持つため、ナノカプセルとして機能することができる。デンドリマー内部に薬物を保持させるためには、1) デンドリマー内部と薬物との相互作用（疎水性相互作用、静電相互作用など）を利用する、あるいは2) デンドリマー表面に緻密なシェル構造を形成させ、薬物を物理的にトラップする等の方法が知られている（文献：河野健司：Drug Delivery System, 17-6, 462-470 (2002)）。なお、実施例で使用する SuperFect は一定の形状の活性型デンドリマー分子から形成されている（文献：Tang, M. X, Redemann, C. T. and Szoka, Jr. F. C: In vitro gene delivery by degraded Polyamidoamine dendrimers. Bioconjugate Chem. 7, 703 (1996)）。これらの分子は中心から枝分かれし、末端にはプラスに荷電したアミノ基を有し、核酸のリン酸基（マイナスに荷電）と相互作用するように構成されている。また、SuperFect は DNA や RNA が細胞に導入しやすいように、DNA や RNA をコンパクトな形に凝縮する性質を有している。

保持体として好ましくは、リポソーム、デンドリマー、レトロウィルスベクター、アデノウィルスベクター、アデノ随伴（Adeno-associated virus）ウィルスベクター、レンチウィルス、単純ヘルペスウィルスベクター、HVJ (Sendai virus)-リポソーム（例えば、HVJ Envelope VECTOR KIT 等を挙げることができる。

ここで、脂質膜構造体やデンドリマー等の保持体は、外来遺伝子を細胞内に導入するために従来より広く用いられており、本発明においてもかかる遺伝子導入用リポソームや遺伝子導入用デンドリマーを同様に用いることができる。また、これらは商業的に入手可能である。

なお、保持体の粒子径（幾何学的平均粒子径：動的光散乱法またはレーザー回折・散乱法）は、10 ミクロン以下であれば特に制限されない。好ましくは5 ミクロン以下である。例えばリポソームやエマルションは、通常、粒子径（幾何学的平均粒子径：動的光散乱法またはレーザー回折・散乱法）が50 nm から数  $\mu$ m であり、球状ミセルは粒子径が5～50 nm である。

尚、幾何学的平均粒子径の測定方法としては、一般的には、数十ナノメートル領域の粒子の粒度分布には、動的光散乱法が用いられ、数十ミクロン以上の粒子の粒度分布にはレーザー回折・散乱法が用いられる。その中間である数百ナノメートルから数ミクロン領域の粒子の粒度分布測定には、いずれの測定方法を用いても良い。

これらの保持体への有効成分（例えば、遺伝子等の核酸）の保持態様としては、特に制限されず、例えば脂質膜構造体の場合は、脂質膜構造体の膜中、表面、内部、脂質層中または脂質層表面に任意の付着／存在態様で存在する場合を例示することができる。

- 10   かかる保持態様を形成する方法としては、脂質膜構造体等の保持体と有効成分（遺伝子など）の混合乾燥物に水系溶媒を添加し、さらにホモジナイザーなどの乳化機で乳化するか若しくは懸濁する方法；脂質膜構造体等の保持体を有機溶媒で一旦溶解後、該溶媒を留去して得られた乾燥物に、更に遺伝子を含む水系溶媒を添加して乳化する方法；水系溶媒に既に分散した脂質膜構造体等の保持体に、
- 15   さらに有効成分（遺伝子など）を含む水系溶媒を添加する方法；並びに、いったん脂質膜構造体等の保持体を水系溶媒に分散した後に乾燥させた乾燥物を、有効成分（遺伝子など）を含む水系溶媒を添加する方法を挙げることができる（特開 2001-2592 号公報参照）。

- 20   なお、大きさ（粒子径）を制御したい場合には、孔径のそろったメンブランフィルターを用いて、高圧力下でエクストルージョン（押し出し濾過）を行う方法、または加圧型整粒器（Extruder）を用いる方法（例えば、特開平 6-238142 号公報参照）を行うことができる。

- 25   本発明の凍結乾燥組成物は、配合成分（上記有効成分を包含する）を非溶解状態で含有する組成液を凍結乾燥して調製されるものであることを特徴の一つとする。ここで非溶解状態とは、配合成分が組成液を構成する溶媒に澄明な状態で溶解しているか若しくは澄明な状態で混和しているかのいずれでもない状態を意味する。かかる非溶解状態には、溶媒中に固形物が任意の手段で検出可能な状態で存在している状態が含まれる。具体的には、溶媒中に、 $0.01\mu\text{m}$ 以上、好ましくは  $0.05\mu\text{m}$ 以上、より好ましくは  $0.1\mu\text{m}$ 以上、さらに好ましくは  $0.2\mu\text{m}$ 以上、

より一層好ましくは  $0.5\mu\text{m}$ 以上の幾何学的平均粒子径（動的光散乱法またはレーザー回折・散乱法）を有する固形物の存在が検出できる場合を挙げることができる。本発明の目的が達成できるものであれば、これらの固形物の幾何学的平均粒子径（動的光散乱法またはレーザー回折・散乱法）の上限は特に制限されないが、通常  $20\mu\text{m}$ 以下、好ましくは  $15\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは  $10\mu\text{m}$ を挙げることができる。より具体的には、本発明でいう「非溶解状態」には、溶媒中に、幾何学的平均粒子径（動的光散乱法またはレーザー回折・散乱法）が  $0.01\sim 20\mu\text{m}$ 、 $0.05\sim 15\mu\text{m}$ 、 $0.1\sim 15\mu\text{m}$ 、 $0.2\sim 15\mu\text{m}$ 、 $0.5\sim 15\mu\text{m}$ 、 $0.05\sim 10\mu\text{m}$ 、 $0.1\sim 10\mu\text{m}$ 、 $0.2\sim 10\mu\text{m}$ 、または  $0.5\sim 10\mu\text{m}$ の範囲にある固形物が、任意の手段で検出可能な状態で存在している状態が含まれる。かかる非溶解状態の具体的な態様としては、配合成分が溶媒中に溶解しきれずに飽和以上になって存在している状態、並びに配合成分が溶媒中に溶解しないで存在している状態、すなわち溶媒に対して非溶解性若しくは難溶解性の有効成分が溶媒中に懸濁もしくは混濁している状態を挙げることができる。なお、非溶解状態を具体的に評価する方法として、試料の濁度を測定するのが一般的であるが、粒度分布測定装置で不溶解物の粒度分布を測定する方法を用いることもできる。後者の方法は、具体的には、対象とする非溶解状態の組成液を、蒸留水または生理食塩液を用いて粒径測定に適した濃度に希釈した後、セルに入れて十分攪拌し、得られた希釈液中に存在する粒子の粒子径を粒度分布測定装置で測定することによって実施することができる。

また、ここで配合成分が非溶解状態であるとは、有効成分や後述する担体そのものが溶媒に非溶解状態にある場合のみならず、例えば上記リポソーム、マイクロカプセル、シクロデキストリン、デンドリマー等の保持体に保持された有効成分が該保持体に保持された状態で溶媒に溶解状態にあるが、リポソーム等の保持体が非溶解状態である場合をも含む意味で用いられる。なお、配合成分が非溶解状態にある限りにおいて、当該非溶解状態の配合成分が有効成分であるか、また有効成分とともに組成液に配合される保持体若しくは他の任意成分（後述）であるかの別は特に制限されない。

なお、ここで配合成分とともに組成液を構成する溶媒としては、特に制限され

ないが、水、生理食塩液等の等張液、培地、または緩衝液等を挙げることができる。また、当該溶媒中には、最終調製物（経肺投与用凍結乾燥組成物）が人体に悪影響を与えないことを限度として、有機溶媒が含まれていてもよい。かかる有機溶媒としてメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、エチレングリコール等を例示することができる。

5 本発明の凍結乾燥組成物は、最終調製物が上記の崩壊指数を充足するものであれば、上記の有効成分単独または有効成分と担体からなるものであってもよいし、また適切な担体を配合していてもよい。有効成分に加えて担体を用いる場合、使用できる担体の種類及びその量は、それを有効成分とともに含む、非溶解状態の組成液を凍結乾燥して調製される最終凍結乾燥組成物が、下記(i)～(iii)の特性：

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
  - (ii) 崩壊指数が0.05以上である、及び
  - (iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、
- 15 を充足し、本発明の効果（微粒子化）を達成できるものであれば特に制限されることなく、従来より凍結乾燥に使用されている担体を任意にまた所望量、使用することができる。

20 かかる担体として、具体的には、例えばバリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン等の疎水性アミノ酸またはこれらの塩若しくはアミド；グリシン、プロリン、アラニン、アルギニン、グルタミン酸等の親水性アミノ酸またはこれらの塩若しくはアミド；アミノ酸の誘導体；上記アミノ酸を同一または異なって2以上有するジペプチド、トリペプチドまたはこれらの塩若しくはアミドを挙げ

25 ることができる。これらは1種若しくは2種以上組み合わせ用いることができる。ここでアミノ酸またはペプチドの塩としては、ナトリウムやカリウムなどのアルカリ金属やカルシウムなどのアルカリ土類金属との塩；燐酸、塩酸等の無機酸やスルホン酸等の有機酸との付加塩等を、またアミドとしては、例えばL-ロイシンアミド塩酸塩を挙げることができる。また、担体として $\alpha$ -アミノ酸以外

のアミノ酸を配合することもでき、かかるアミノ酸としては  $\beta$ -アラニン、 $\gamma$ -アミノ酪酸、ホモセリン、タウリン等を例示することができる。

さらに他の担体として、ブドウ糖等の単糖類；ショ糖，麦芽糖，乳糖，トレハロース等の二糖類；マンニット等の糖アルコール，シクロデキストリン等のオリゴ糖類、デキストラン40やプルラン等の多糖類；ポリエチレングリコール等の多価アルコール；カプリン酸ナトリウムなどの脂肪酸ナトリウム等を挙げることができる。なお、これらの担体は1種単独で配合されても、また2種以上組み合わせて配合されても良い。

この中でも有効成分を効率良く肺へ到達させる好ましい担体としては、具体的には、イソロイシン，バリン，ロイシン，フェニルアラニン等の疎水性アミノ酸またはこれらの塩若しくはアミド；ロイシルーバリン，ロイシルーフェニルアラニン，フェニルアラニルーイソロイシン等の疎水性ジペプチド；およびロイシルーロイシルーロイシン，ロイシルーロイシルーバリン等の疎水性トリペプチドなどを例示することができる。これらもまた、1種単独で配合されても、2種以上組み合わせて配合されても良い。

なお、インターフェロン- $\gamma$  の場合、微粉末化と製剤安定性の点から、上記疎水性アミノ酸またはこれらの塩若しくはアミド、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドに加えて、塩基性アミノ酸またはこれらの塩若しくはアミド、塩基性ジペプチド及び塩基性トリペプチドを組み合わせて用いることが好ましい。ここで塩基性アミノ酸としては、アルギニン、リジン、ヒスチジン及びその塩を挙げることができる。好ましくは、フェニルアラニンと塩酸アルギニンの組み合わせ、フェニルアラニン、ロイシンと塩酸アルギニンとの組み合わせである。

凍結乾燥組成物に含まれる有効成分(薬物)の含有割合は特に制限されないが、含有量として、20mg以下、好ましくは10mg以下、より好ましくは5mg以下、さらに好ましくは2mg以下、特に好ましくは1mg以下を例示することができる。

また、上記担体の配合割合は、最終の凍結乾燥組成物が上記(i)～(iii)の特性を充足するものであれば、特に制限されない。限定はされないが、一つの目安として、凍結乾燥組成物100重量%あたり、通常0.1～100重量%未満、好ま

しくは1～100重量%未満、より好ましくは10～100重量%未満、特に好ましくは20～100重量%未満の範囲を例示することができる。

5      なお、本発明が対象とする凍結乾燥組成物には、上記(i)～(iii)の特性を充足し、本発明の効果を損なわないことを限度として、上記成分に加えて更に、凍結乾燥前の組成液中での有効成分の安定化、乾燥後の有効成分の安定化、容器への有効成分の吸着防止等のために、各種添加剤を配合してもよい。例えば、ヒト血清アルブミン、無機塩、界面活性剤、緩衝剤などを含んでいてもよい。界面活性剤には、通常医薬品に適用される界面活性剤であれば、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤及び非イオン性界面活性剤の別を問わず、広く用いることができる。好適には、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Twee n型界面活性剤）、ソルビタントリオレート等の非イオン性界面活性剤を例示できる。

10      また、かかる有効成分、及び任意成分を含んでいても良い組成液を凍結乾燥する方法は特に制限されず、用時溶解型の注射剤等のような一般的な凍結乾燥製剤（凍結乾燥組成物）の製造に慣用的に用いられる凍結乾燥法を用いることができる。制限はされないが、場合によっては、凍結乾燥条件を工夫して、急速に凍結乾燥することも可能である。

15      本発明の凍結乾燥組成物は、所定の空気衝撃を付与することによって、経肺投与に適した状態にまで微粒子することができる。よって、本発明の凍結乾燥組成物は経肺投与用の粉末製剤を調製するのに適した、いわゆる経肺投与粉末製剤の前調製物（経肺投与粉末製剤調製用の凍結乾燥組成物）として提供することができる。

20      なお、本発明の凍結乾燥組成物には下記に掲げる具体的態様物が含まれる：

25      101. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製されるものであるため、下記(i)～(iii)の特性を有する経肺投与用の凍結乾燥組成物：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 崩壊指数が0.05以上である、及び

(iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有



効粒子割合が10%以上の微粒子になる。

102. 崩壊指数が0.05～1.5である、態様項101に記載の凍結乾燥組成物。

5 103. 少なくとも2m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、態様項101に記載の凍結乾燥組成物。

104. 1～300m/secの範囲にある空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、態様項101に記載の凍結乾燥組成物。

105. 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも20ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、態様項101に記載の凍結乾燥組成物。

106. 少なくとも1m/secの空気速度及び17ml/sec～15L/secの範囲の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、態様項101に記載の凍結乾燥組成物。

107. 空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が5ミクロン以下または有効粒子割合が20%以上の微粒子になる態様項101に記載の凍結乾燥組成物。

20 108. 有効成分として低分子薬物を含む、態様項101に記載の凍結乾燥組成物。

109. 有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物を含む、態様項101に記載の凍結乾燥組成物。

110. 有効成分として核酸を保持体に保持した態様で有する、態様項109に記載の凍結乾燥組成物。

25 111. 有効成分として低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する態様項108に記載の凍結乾燥組成物。

112. 有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なく

とも1種を含有する、態様項109に記載の凍結乾燥組成物。

113. 有効成分として低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド、及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有する、態様項111に記載の凍結乾燥組成物。

- 5 114. 有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、態様項112に記載の凍結乾燥組成物。

115. 水溶性組成物である態様項101に記載の凍結乾燥組成物。

- 10 116. 1回投与量の有効成分を含有するものである、態様項101に記載の凍結乾燥組成物。

117. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製されるものであって、下記(i)～(iii)の特性を有する態様項101に記載の凍結乾燥組成物：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

- 15 (ii) 崩壊指数が0.05～1.5の範囲にある、及び

(iii) 1～300m/secの範囲にある空気速度及び17ml/sec～15L/secの範囲の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる。

118. 空気速度が1～250m/secである、態様項117に記載の凍結乾燥組成物。

- 20 119. 空気流量が20ml/sec～10L/secである、態様項117に記載の凍結乾燥組成物。

## (2) 経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法

- 25 また、本発明は、容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を該容器内で微粒子化することによって、吸入による経肺投与に適した粒子径を備えた乾燥粉末製剤（経肺投与用乾燥粉末製剤）を製造する方法に関する。当該方法は、容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物に特定の空気衝撃を与えることによって実施することができる。

具体的には、本発明の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法は、上記(1)にお

いて詳述する、配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製される 0.05 以上の崩壊指数を有する本発明の非粉末状の凍結乾燥組成物に、少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を与えることによって実施することができ、これにより、当該非粉末状の凍結乾燥組成物を平均粒子径が 10 ミクロン以下、好ましくは 5 ミクロン以下、または有効粒子割合 (Fine Particle Fraction) が 10 % 以上、好ましくは 20 % 以上、より好ましくは 25 % 以上、さらに好ましくは 30 % 以上、特に好ましくは 35 % 以上の微粒子形態を有する乾燥粉末製剤に調製することができる。

なお、本発明において微粒子の平均粒子径とは、吸入剤に関する当業界において通常採用される平均粒子径を意味するものであり、具体的には幾何学的な粒子径ではなく、空気力学的な平均粒子径 (mass median aerodynamic diameter, MMAD) を示すものである。当該空気力学的平均粒子径は、慣用方法によって求めることができる。具体的には、空気力学的平均粒子径は、例えば、人工肺モデルであるエアロブリザーを装着した乾式粒度分布計 (Amherst Process Instrument, Inc 社製, USA.), ツインインピンジャー (G.W. Hallworth and D.G. Westmoreland: J. Pharm. Pharmacol., 39, 966-972 (1987), 米国特許公報第 6153224 号)、マルチステージリギッドインピンジャー、マーブルミラーインパクター、アンダーセンカスケードインパクター等を用いて測定することができる。また、B.Olsson らは、空気力学的平均粒子径が 5  $\mu$ m 以下の粒子の割合が増加するにつれて、肺へのデリバリーが増加することが報告している (B.Olsson et al: Respiratory Drug Delivery V, 273-281 (1996))。このような肺にデリバリーできる量を推定する方法としては、ツインインピンジャー、マルチステージリギッドインピンジャー、マーブルミラーインパクター、アンダーセンカスケードインパクター等で測定される有効粒子割合 (Fine Particle Fraction) や Fine Particle Dose 等を挙げる

ことができる。

本発明の製造方法は、好適には、配合成分を非溶解状態で含む組成液を容器に収容し、該状態で凍結乾燥することによって非粉末の凍結乾燥組成物を生成し、次いで該凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を、該組成物を収容した容器内に空気を導入することによって付与することで実施することができる。この場合、凍結

乾燥処理と粉末製剤化処理とが同一の容器を利用して実施できるため、小分け分配によるロスやコンタミネーションという問題が生じない。

上記凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与える手段としては特に制限されないが、好ましくは下記（３）で説明する乾燥粉末吸入デバイスを挙げることができ

5 る。

本発明の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法は、経肺投与用乾燥粉末製剤を使用する患者が、自ら、使用時（吸入時）に、容器に収容された凍結乾燥組成物を経肺投与に適した粒子径の粉末製剤に調製することができるところをも一つの特徴とする。

10 なお、本発明の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法には下記に掲げる具体的態様物が含まれる：

201. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製される、下記(i)～(iii)の特性：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

15 (ii) 0.05以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも1 m/sec の空気速度及び少なくとも17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる

20 を有する凍結乾燥組成物を収容した容器に、上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできるデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を導入し、

それによって上記凍結乾燥組成物を平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上となるように微粒子化する、経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

25 202. 容器に収容された凍結乾燥組成物が1回投与量の有効成分を含有するものである態様項201に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

203. 調製される微粒子の平均粒子径が5ミクロン以下であるか、または有効粒子割合が20%以上である、態様項201に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

204. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.05～1.5の範囲にある、態様項201に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

205. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物を含むものである態様項201に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

5 206. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸などの高分子薬物を含むものである態様項201に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

207. 凍結乾燥組成物が有効成分として、核酸を保持体に保持した状態で含むものである態様項201に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

10 208. 凍結乾燥組成物が、有効成分として低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項205に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

15 209. 凍結乾燥組成物が、有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項206に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

20 210. 凍結乾燥組成物が、有効成分として低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項208に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

211. 凍結乾燥組成物が、有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項209に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

25 212. 凍結乾燥組成物が水溶性組成物である態様項201に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

213. 容量が0.2～50mlの容器内で凍結乾燥組成物を微粒子化する方法である、態様項201に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

214. 容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも2m/secの空気速度及び少なくとも

も 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手段を有するデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を凍結乾燥組成物を収容した容器に導入することによって行う、態様項 201 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

- 5      215. 容器内の凍結乾燥組成物に 1 ~ 300 m/sec の範囲にある空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手段を有するデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を凍結乾燥組成物を収容した容器に導入することによって行う、態様項 201 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。
- 10      216. 容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 20 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手段を有するデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を凍結乾燥組成物を収容した容器に導入することによって行う、態様項 201 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。
- 15      217. 容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも 1 m/sec の空気速度及び 17 ml/sec ~ 15 L/sec の範囲の空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手段を有するデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を凍結乾燥組成物を収容した容器に導入することによって行う、態様項 201 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。
- 20      218. デバイスとして (3) 乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 301 または 302 の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化することを特徴とする態様項 201 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。
- 25      219. デバイスとして (3) 乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 309 の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化することを特徴とする態様項 218 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。
220. (1) 乾燥粉末吸入デバイスの (3) 章に記載される態様項 301 の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化する乾燥粉末製剤の製造方法であって、当該デバイスを用いて容器内への一回あたりの空気の噴射量が 5 ~ 100 ml である態様項 218 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

221. 乾燥粉末吸入デバイスの(3)章に記載される態様項 302 の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化する乾燥粉末製剤の製造方法であって、当該デバイスを用いた吸入口での空気流量が5~300L/minである態様項 218 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

5 222. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製される、下記の特性：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.05~1.5の範囲の崩壊指数を有する、及び

10 (iii) 1~300m/secの範囲にある空気速度及び17ml/sec~15L/secの範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる  
を有する凍結乾燥組成物を収容した容器に、上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできるデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を導入し、

15 それによって上記凍結乾燥組成物を平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子とすることを含み、態様項 201 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

223. 容器に収容された凍結乾燥組成物が1回投与量の有効成分を含有するものである態様項 222 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

20 224. 空気速度が1~250m/secである、態様項 222 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

225. 空気流量が20ml/sec~10L/secである、態様項 222 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。

25 (3) 乾燥粉末吸入デバイス

上記本発明の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造に際して好適に用いられる乾燥粉末吸入デバイスは、容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥製剤（凍結乾燥組成物）を該容器内で微粒子化するだけでなく、さらに該微粒子化した乾燥粉末製剤を使用者が吸入服用することにも用いることができるデバイスである。

当該デバイスは、①非粉末状の凍結乾燥組成物に、それを微粒子化し得る程度の空気衝撃を与えることのできる手段、及び②微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を使用者に吸入投与することのできる手段を備えることによって、凍結乾燥組成物の微粒子化と使用者への吸入投与の両方を実施可能とするものである。なお、上記①の手段は凍結乾燥組成物を収容した容器内に、上記空気衝撃を備えた  
5 空気を導入する手段ということもできる。また②は容器内で微粒子化された粉末製剤を容器から排出する手段ということもできる。本発明においては、かかる手段を備えるものであれば、従来公知のものまた将来開発されるもののいずれのデバイスも使用することができる。

10 ①の手段は、具体的には、容器に収容された凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる空気を、該容器に導入する手段によって実現することができる。なお、当該①の手段には、容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも1 m/secの空気速度及び少なくとも17 ml/secの空気流量を有する空気衝撃を与えることのできる手段であることもできる。②の手段によって若しくは該手段を介して、  
15 経肺投与に適した形態に調製された乾燥粉末製剤を患者などの使用者に吸入投与することができる。なお、②の手段には、さらに組成物が微粒子化または分散されるような、例えば部屋や流路が設けられていてもよい。

当該乾燥粉末吸入デバイスには、下記(a)に掲げる噴射型の乾燥粉末吸入デバイスと(b)に掲げる自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスが含まれる。

20 (a) 噴射型デバイス: Active powder inhaler

(a-1) 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、吸入に用いられるデバイスであって、

空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段、排出流路に連通する吸入口とを備え、

25 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路から前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出するように構成したことを特徴とする乾燥粉末吸入デバイス。



(a-2) 前記空気圧送手段は手動式であって、吸込弁付き吸込口と吐出弁付き吐出口とを有するペロー体を備え、吸込弁を閉じた状態で該ペロー体を縮めて吐出弁を開放することにより、吐出口に連通した針部の空気噴射流路を通じて前記ペロー体内の空気を容器内に圧送し、前記吐出弁を閉じ吸込弁を開いた状態で弾性復元力によって前記ペロー体を伸張させることにより前記ペロー体内に空気を導入するように構成されたことを特徴とする(a-1)に記載の乾燥粉末吸入デバイス。

(a-3) 一本の針部に前記空気噴射流路及び前記排出流路を形成したことを特徴とする上記(a-1)又は(a-2)に記載の乾燥粉末吸入デバイス。

10 (b) 自己吸入型デバイス: Passive powder inhaler

(b-1) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、吸入に用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

15 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、使用者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出するように構成したことを特徴とする乾燥粉末吸入デバイス。

20 (b-2) 使用者の一回の吸入によって、前記凍結乾燥組成物の大部分が微粒子化して前記吸入口から排出されるように構成したことを特徴とする(b-1)に記載の乾燥粉末吸入デバイス。

(b-3) 一本の針部に前記吸引流路及び前記空気導入流路を形成したことを特徴とする(b-1)又は(b-2)に記載の乾燥粉末吸入デバイス。

25 容器内に空気を導入する手段(前述する①の手段)は、常圧で外部から空気を導入する手段であればよく、ジェットミルなどの圧縮空気を特段使用する必要はない。なお、外部から空気を導入する手段は、特に制限されず、例えば前述する噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの場合は、人為的に外部エアーを容器内に噴射導

入する手段を採用することができ、また自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスの場合、使用者の吸入服用に伴う容器内の負圧化によって自然に外部エアーを容器内に吸引導入する手段を採用することができる。なお、前者噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの場合、人為的に外部エアーを容器内に噴射導入する方法は、手動であつても、任意の機械を使用して自動的に行う方法であつてもよい。

本発明で用いられる乾燥粉末吸入デバイスは、噴射型及び自己吸入型の別を問わず、上記空気導入手段によって容器内に導入（流入）された外部エアー（空気）の衝撃（噴射圧）を利用して、容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥製剤を微粒子化することのできるものである。

10      なお、ここで用いられる容器としては、例えば凍結乾燥に供することのできるものを用いることができ、材質、形状などに特に制限されない。例えば、材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレンなどのポリオレフィン系を主とするプラスチック、ガラス、アルミ等が例示できる。また形状としては、円筒状、カップ状、三角柱（三角錐）、正方柱（正方錐）、六角柱（六角錐）、八角柱（八角錐）などを多角柱（多角錐）を例示することができる。

15      かかる効果を効率よく得るためには、凍結乾燥組成物を収容する容器の容量として、0.2～50ml、好ましくは0.2～25ml、より好ましくは1～15mlの範囲のものを使用することができる。また、容器の胴径（内径）として、 $\phi 2 \sim 100\text{mm}$ 、好ましくは $\phi 2 \sim 75\text{mm}$ 、より好ましくは $\phi 2 \sim 50\text{mm}$ のものを20      使用することが望ましい。

また、かかる容器内に収容する凍結乾燥組成物の量は、単位投与量（1回投与量）または数回、具体的には2～3回投与量の有効成分を含む量であることが好ましい。より好ましくは単位投与量（1回投与量）の有効成分を含む量である。また、凍結乾燥組成物の具体的な量は、凍結乾燥組成物に含まれる有効成分の種類や配合量によっても異なり、吸入可能な量から適宜選択されて特に制限されないが、通常30mg以下、好ましくは20mg以下、より好ましくは10mg以下、特に好ましくは5mg以下である。

25      また、容器内に導入する外部エアー（空気）により生じる空気衝撃は少なくともヒトの1回若しくは数回の吸気動作によって容器内に空気が流入する空気流量

やそれによって生じる空気速度によって規定される。勿論、容器の耐久性を限度として、これを越える空気流量や空気速度を持って外部エアーを導入することは特に制限されない。ヒトが1回吸入する空気流量は通常5～300L/分、より詳細には10～200L/分である。また、噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの場合、1回の空気の噴射量が5～100ml、好ましくは10～50mlとなるものを使用することができる。好ましくは容器内部に充填された凍結乾燥組成物の表面に少なくとも1m/secの空気速度によって生じる空気衝撃が当たるように調整することができる。より好ましい空気衝撃は少なくとも2m/secの空気速度によって生じる衝撃、さらに好ましくは少なくとも5m/secの空気速度によって生じる衝撃、よりさらに好ましくは少なくとも10m/secの空気速度によって生じる衝撃である。ここで空気衝撃の上限としては、特に制限されないが、例えば300m/secの空気速度によって生じる衝撃を挙げることができる。かかる上限として好ましくは250m/secの空気速度によって生じる衝撃、より好ましくは200m/secの空気速度によって生じる衝撃、よりさらに好ましくは150m/secの空気速度によって生じる衝撃である。

空気衝撃は、上記から任意に選択される下限と上限から構成される範囲内にある空気速度を備えた空気によって生じるものであればよく、特に制限されないが、例えば1～300m/sec、1～250m/sec、2～250m/sec、5～250m/sec、5～200m/sec、10～200m/sec、10～150m/secの範囲にある空気速度によって生じる衝撃を挙げることができる。

なお、ここで凍結乾燥組成物に付与される空気の流れは、下記のようにして測定することができる。すなわち、後述する実施態様例1で示した噴射型乾燥粉末吸入デバイスでは、ペロー体10に蓄えられている空気を空気噴射流路3から強制的に容器内に充填された凍結乾燥組成物(ケーキ状の凍結乾燥組成物:以下「凍結乾燥ケーキ」ともいう)に導入し、空気衝撃を与えて、結果として生じた微粒子が排出経路4から排出される機構を採用している。この場合、空気噴射流路3を流れる空気流量はペロー体10に蓄えられている空気量をその空気を容器に送り込む時間で割ることにより算出することができる。次いで、この空気流量を空気噴射流路3等の容器に空気を導入する流路の断面積で割ることにより、凍結乾

乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）に衝撃を与える空気速度を算出することができる。

$$\text{空気速度 (cm/sec)} = \text{空気流量 (ml=cm}^3\text{/sec)} \div \text{空気導入流路の断面積 (cm}^2\text{)}$$

- 5      具体的には、例えば、空気噴射流路 3 の孔径  $\phi 1.2\text{mm}$ 、排出経路の孔径  $\phi 1.8\text{mm}$ 、ペロー体 10 に蓄えられている空気量が約 20 ml に設計した噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの場合、ペロー体 10 に蓄えられている約 20 ml の空気量を約 0.5 秒で空気噴射流路 3 から強制的に容器内の凍結乾燥組成物に導入した場合、空気流量は約 40 ml/sec となる。そこでこの値を空気導入流路（空気噴射流路）の断面積（ $0.06 \times 0.06 \times 3.14 = 0.0113\text{cm}^2$ ）で割ると、3540 cm/sec となる。つまり、空気速度は約 35 m/sec となる。

- 10      また、後述する実施態様例 2、3 及び 4 で示す自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスでは、空気導入流路 17 から流入した空気が凍結乾燥ケーキに衝撃を与えた後、結果として生じた微粒子が吸引流路 16 から排出される機構を採用しているため、
- 15      空気導入流路 17 と吸引流路 16 の孔径が該流路を流れる空気流量を規定することになる。従って、容器に収容された凍結乾燥組成物に付与される空気速度は、空気導入流路 17 に流れる空気流量を測定し、これを空気導入流路 17 のノズルの断面積で割ることにより算出することができる。

- 20      空気速度 (cm/sec) = 空気流量 (ml=cm<sup>3</sup>/sec)  $\div$  空気導入流路 17 の断面積 (cm<sup>2</sup>)

- 25      具体的には、ヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopoeia, Third Edition Supplement 2001, p113-115) に記載されている装置 A (Apparatus A) (ツインインピンジャー (Twin Impinger): Copley 社製, UK) のスロート部分に容器を含む吸入デバイスを装着させて、Flow Meter (KOFLOC DPM-3) を用いて空気導入流路 17 に流れる空気流量を測定する。

例えば、空気導入流路 17 の孔径を  $\phi 1.99\text{mm}$ 、吸引流路の孔径を  $\phi 1.99\text{mm}$  に設計された自己吸入型乾燥粉末吸入デバイスにおいて、Flow Meter (KOFLOC DPM-3) を用いて測定された空気導入流路 17 に流れる空気流量が 17.7 L/min 即ち、

295ml/secであった場合に、空気速度は、この値を空気導入流路の断面積 ( $0.0995 \times 0.0995 \times 3.14 = 0.0311 \text{cm}^2$ ) で割ることによって得ることができる (9486cm/sec、つまり 95m/sec)。

また容器内部に充填された凍結乾燥組成物に付与される空気の流量としては、  
5 少なくとも 17ml/sec を挙げることができる。空気の流量として、好ましくは少なくとも 20ml/sec、より好ましくは少なくとも 25ml/sec である。ここで空気流量の上限としては、特に制限されないが、例えば 900L/min を挙げることができる。かかる上限として好ましくは 15L/sec、より好ましくは 10L/sec、さらに好ましくは 5L/sec、さらにより好ましくは 4L/sec、特に好ましくは 3L/sec  
10 である。具体的には、空気流量は上記から任意に選択される下限と上限から構成される範囲内にあればよく、特に制限されないが、かかる範囲としては例えば 17ml/sec～15L/sec、20ml/sec～10L/sec、20ml/sec～5L/sec、20ml/sec～4L/sec、20ml/sec～3L/sec、25ml/sec～3L/sec を挙げることができる。

また、本発明で用いる乾燥粉末吸入デバイスは、外部から導入された空気の衝  
15 撃圧を高める手段として、実施例で詳述する空気導入流路若しくは空気噴射流路を備えた針部のように、容器底部に收容された凍結乾燥組成物に接近させた状態で流路の吐出口、好ましくは細孔を備えた吐出口から空気を吐出させる手段を備えることができる。なお、かかる流路吐出口の孔径は、容器の大きさなどの関係で好ましい範囲が変動するため、特に制限されないが、直径  $\phi 0.3 \sim 10 \text{mm}$ 、  
20 好ましくは  $0.5 \sim 5 \text{mm}$ 、より好ましくは  $0.8 \sim 5 \text{mm}$ 、さらに好ましくは  $1 \sim 4 \text{mm}$  の範囲であることができる。

かかる容器内への空気導入によって容器内に非粉末状態で收容されている凍結乾燥組成物を微粒子化することができる。ここで微粒子化の程度は、経肺投与に適した粒子径となるものであればよく、平均粒子径として  $10 \mu\text{m}$  以下、好ま  
25 くは  $5 \mu\text{m}$  以下を挙げることができる。

なお、本発明で用いられる乾燥粉末吸入デバイスには下記に掲げる具体的態様が  
物が含まれる：

300. 容器に非粉末状態で收容された凍結乾燥組成物を空気の衝撃で微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いる経肺投与用の乾燥粉末吸

入デバイス。

301. 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、  
空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流  
5 路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを  
備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と  
前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて  
前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物  
10 を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるよ  
うに構成したことを特徴とする態様項 300 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デ  
バイス。

302. 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られ  
た微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、  
15 吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通  
する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前  
記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気  
導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝  
20 撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路  
を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする態様項 300 に記  
載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

303. 前記容器内へ一回の空気の噴射によって、前記凍結乾燥組成物が微粒子  
化して前記吸入口から排出されるように構成したことを特徴とする態様項 301 に  
25 記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

304. 前記容器内への空気の噴射によって、前記凍結乾燥組成物が平均粒子径  
10 ミクロン以下、または有効粒子割合が10%以上となるように微粒子化して、  
前記吸入口から排出されるように構成したことを特徴とする態様項 301 に記載の  
経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

305. 一本の針部に前記空気噴射流路及び前記排出流路が形成されてなる態様項 301 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

306. 被験者の一回の吸入によって、前記凍結乾燥組成物が微粒子化して前記吸入口から排出されるように構成したことを特徴とする態様項 302 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

307. 被験者の吸入によって、前記凍結乾燥組成物が平均粒子径 10 ミクロン以下、または有効粒子割合が 10 % 以上となるように微粒子化して、前記吸入口から排出されるように構成したことを特徴とする態様項 302 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

308. 一本の針部に前記吸引流路及び前記空気導入流路が形成されてなる態様項 302 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

309. 空気衝撃を受けることによって微粒子化する非粉末のケーキ状形態の凍結乾燥組成物が収容され且つ口栓で密封された容器を保持するためのホルダー部分と、

該容器内の前記凍結乾燥組成物に空気衝撃を与え、該空気衝撃により微粒子化された粉末状の前記凍結乾燥組成物を前記容器内から吸引するための手段と、を備えた乾燥粉末吸入デバイスであって、

前記凍結乾燥組成物を前記容器内から吸引するための吸引流路、及び外気を前記容器内に導入するための空気導入流路を有する針部と、

前記針部の前記吸引流路と連通する吸引口部と、

前記ホルダー部分を前記針部の軸線方向にガイドするためのガイド部と、

前記ホルダー部に前記容器が保持された際に、当該容器を前記針部の針先に向けて前進させて容器の口栓を前記針先に突き刺し、また前記針先から後退させて容器の口栓を前記針先から引き離すための機構部、及び該機構部を操作する操作体を有し、該機構部は容器の口栓を前記針部に突き刺すのに要する力よりも小さい力で前記操作体を操作できるように構成されているホルダー作動部と、

前記針部を支持し、且つ、前記吸引口部と前記ガイド部と前記ホルダー作動部を設けるためのハウジングと、

を備え、

前記口栓を前記針部に突き刺して前記針部の吸引流路及び空気導入流路と前記容器内とを連通させると共に空気導入流路の先に前記凍結乾燥組成物を位置させた状態において、被験者の吸気圧で前記吸引口部から前記容器内の空気を吸入して、空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、前記容器内の凍結乾燥組成物に空気衝撃を与えることを特徴とする態様項 308 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

310. 前記ハウジングは筒状に形成され、該ハウジングの先部に前記吸引口部を形成し、前記ハウジング内に前記ホルダーを介して前記容器を収容するための収納室を形成し、前記針先が前記収納室を向くように前記針部を前記ハウジング内に配設し、前記針部の空気導入流路と連通して外気を導入するための導入口を前記ハウジングの壁部に設け、

前記ホルダー作動部により前記ホルダー部を前記収納室内において前記ハウジングの軸線方向に前進及び後退させるように構成したことを特徴とする態様項 309 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

311. 前記ハウジングは、前記ホルダー部が後退した位置に前記容器の出し入れ口が形成されたハウジング本体と、前記ハウジング本体にヒンジにて連結された前記出し入れ口の蓋とで形成され、

ホルダー作動部は、前記蓋を倒して前記出し入れ口を閉じたときには、前記ホルダー部を針部の針先にむけて前進させ、前記蓋を起こして前記出し入れ口を開けたときには、前記ホルダー部を前記針先から後退させる前記機構部を備え、且つ、前記蓋が前記機構部の操作体を兼ねるように構成されたことを特徴とする態様項 310 に記載の経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

#### (4) 経肺投与用乾燥粉末吸入システム

本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、容器内に凍結乾燥されたままで粉砕等の処理がされることなく非粉末状態で存在している凍結乾燥組成物に空気の衝撃を与えることにより、該容器内で平均粒子径 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子とすることのできる組成を有した凍結乾燥組成物と所定の手段を備えた吸入デバイスとを組み合わせるシステムである。当該



経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば、使用者が非粉末状態で提供される凍結乾燥組成物を使用時（吸入時）に、経肺投与に適した剤型である平均粒子径 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子からなる乾燥粉末製剤に自ら調製し、かつ投与（服用）することが可能となる。

- 5 当該経肺投与用乾燥粉末吸入システムの効果を効率良く得るためには、凍結乾燥組成物の組成、吸入デバイス及び容器等を適切に選択することが重要である。

かかる凍結乾燥組成物としては、配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製され、且つ下記の特性：

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、  
10 (ii) 崩壊指数が 0.05 以上である、及び  
(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる  
を有する凍結乾燥組成物を用いることが好ましい。

- 15 当該凍結乾燥組成物の組成並びにその調製方法については、前述の（1）章において詳細する内容がここでも援用される。

- 当該凍結乾燥組成物は、容器内で凍結乾燥処理されて該容器内に收容されている。当該容器内に收容される凍結乾燥組成物の量は、単位投与量（1 回投与量）または数回、具体的には 2 ～ 3 回投与量の有効成分を含む量であることが好ましい。  
20 い。より好ましくは単位投与量（1 回投与量）の有効成分を含む量である。容器に收容される凍結乾燥組成物の具体的な量は、凍結乾燥組成物に含まれる有効成分の種類や配合量によっても異なり、吸入可能な量から適宜選択されて特に制限されないが、通常 30 mg 以下、好ましくは 20 mg 以下、より好ましくは 10 mg 以下、特に好ましくは 5 mg 以下である。

- 25 一方、乾燥粉末吸入デバイスとしては、①空気衝撃付与手段（あるいは空気導入手段）と②微粒子排出手段（あるいは吸入投与手段）を備え、前記①空気衝撃付与手段によって非粉末状態の凍結乾燥組成物を收容した容器内に空気を導入（流入）し、導入（流入）された空気の衝撃（噴射圧）を利用して、該凍結乾燥組成物を微粒子化し、さらに前記②微粒子排出手段によって、上記①の手段で微

粒子化された乾燥粉末組成物を容器から排出し、使用者にそのまま吸入投与することのできる乾燥粉末吸入デバイスを採用することが好ましい。

かかるデバイスの一例として前述の（３）章に詳述する乾燥粉末吸入デバイスを挙げることができる。

- 5      すなわち、本発明の好適な経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、少なくとも使用時に、前述する本発明の凍結乾燥組成物を収容した容器と、前述する乾燥粉末吸入デバイスとを組み合わせ使用されるシステムである。すなわち、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、少なくとも吸入使用前には、前述する本発明の凍結乾燥組成物を収容した容器と、前述する乾燥粉末吸入デバイスとを備えてなるものである。

- 10      本発明の当該システムによれば、上記の乾燥粉末吸入デバイスを用いて本発明の凍結乾燥組成物を収容した容器内に空気を導入して、内部に存在する凍結乾燥組成物に少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を与えることによって、吸入による経肺投与が可能な粒子径または吸入による経肺投与に有効に用いることのできる有効粒子割合を備えた乾燥粉末製剤を調製することができる。

- 20      吸入による経肺投与が可能な粒子径としては、平均粒子径、具体的には空気力学的な平均粒子径（mass median aerodynamic diameter, MMAD）が 10 ミクロン以下、好ましくは 5 ミクロン以下を挙げることができる。また、吸入による経肺投与に有効に用いることのできる有効粒子割合（Fine Particle Fraction）としては、10 % 以上、好ましくは 20 % 以上、より好ましくは 25 % 以上、さらに好ましくは 30 % 以上、特に好ましくは 35 % 以上を挙げることができる。

- 25      また、当該システムによれば、調製された乾燥粉末製剤を使用者にそのまま吸入経肺投与することができる。こうした意味で、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、吸入による経肺投与に適した乾燥粉末製剤の製造システムであるとともに、該乾燥粉末製剤を使用者に経肺投与する投与システムであるといえる。

なお、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムには下記に掲げる具体的態様が含まれる：

401.   （１）配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製され、且つ

下記の特性：

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
  - (ii) 崩壊指数が0.05以上である、及び
  - (iii) 少なくとも1 m/sec の空気速度及び少なくとも17 ml/sec の空気流量
- 5   を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる
- を有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、
- (2) 上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段、及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えたデバイスを
- 10   組み合わせて用いられる経肺投与用乾燥粉末吸入システム。
402. 凍結乾燥組成物を収容した容器が、1回投与量の有効成分を含有する凍結乾燥組成物を収容してなる容器である、態様項401に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。
403. 吸入時に、上記容器と上記デバイスとが組み合わされて用いられる態様
- 15   項401に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。
404. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.05～1.5の範囲にある、態様項401に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。
405. (iii)に記載する空気の衝撃が少なくとも2 m/sec の空気速度及び少なくとも17 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項401
- 20   に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。
406. (iii)に記載する空気の衝撃が1～300 m/sec の範囲にある空気速度及び少なくとも17 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項401に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。
407. (iii)に記載する空気の衝撃が少なくとも1 m/sec の空気速度及び少なくとも20 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項401
- 25   に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。
408. (iii)に記載する空気の衝撃が少なくとも1 m/sec の空気速度及び17 ml/sec～15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気によって生じるものである態様項401に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

409. 凍結乾燥組成物が、空気の衝撃を受けることによって平均粒子径が5ミクロン以下またはその有効粒子割合が20%以上の微粒子になる特性を有するものである、態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム

5 410. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物を含むものである、態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

411. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸などの高分子薬物を含むものである態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

412. 凍結乾燥組成物が、有効成分として核酸を保持体に保持した状態を含むものである態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

10 413. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項 410 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

15 414. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項 411 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

20 415. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド、及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、態様項 413 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

25 416. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項 414 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

417. 凍結乾燥組成物が水溶性組成物である、態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

418. デバイスとして

i) 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子

を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、  
空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを備え、

- 5 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイスまたは、

- 10 ii) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

- 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。  
20 ム。

#### 419. デバイスとして

空気衝撃を受けることによって微粒子化する非粉末のケーキ状形態の凍結乾燥組成物が収容され且つ口栓で密封された容器を保持するためのホルダー部と、

- 25 該容器内の前記凍結乾燥組成物に空気衝撃を与え、該空気衝撃により微粒子化された粉末状の前記凍結乾燥組成物を前記容器内から吸引するための手段と、を備えた乾燥粉末吸入デバイスであって、

前記凍結乾燥組成物を前記容器内から吸引するための吸引流路、及び外気を前記容器内に導入するための空気導入流路を有する針部と、

前記針部の前記吸引流路と連通する吸引口部と、

- 前記ホルダー部を前記針部の軸線方向にガイドするためのガイド部と、  
前記ホルダー部に前記容器が保持された際に、当該容器を前記針部の針先に向けて前進させて容器の口栓を前記針先に突き刺し、また前記針先から後退させて容器の口栓を前記針先から引き離すための機構部、及び該機構部を操作する操作
- 5 体を有し、該機構部は容器の口栓を前記針部に突き刺すのに要する力よりも小さい力で前記操作体を操作できるように構成されているホルダー作動部と、  
前記針部を支持し、且つ、前記吸引口部と前記ガイド部と前記ホルダー作動部を設けるためのハウジングと、  
を備え、
- 10 前記口栓を前記針部に突き刺して前記針部の吸引流路及び空気導入流路と前記容器内とを連通させると共に空気導入流路の先に前記凍結乾燥組成物を位置させた状態において、被験者の吸気圧で前記吸引口部から前記容器内の空気を吸入して、空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、前記容器内の凍結乾燥組成物に空気衝撃を与えることを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末
- 15 吸入デバイスを用いる態様項 418 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。  
420. (1) 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製され、かつ下記特性：  
(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、  
(ii) 0.05～1.5 の範囲の崩壊指数を有する、及び  
20 (iii) 1～300 m/sec の範囲にある空気速度及び 17 ml/sec～15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる  
を有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、  
(2) 上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段、  
25 及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えたデバイスとを組み合わせ用いられる、態様項 401 に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム、  
421. 凍結乾燥組成物を収容した容器が、1 回投与量の有効成分を含有する凍結乾燥組成物を収容してなる容器である、態様項 420 に記載の経肺投与用乾燥粉末

吸入システム。

422. 空気速度が1～250m/secである、態様項420に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

423. 空気流量が20ml/sec～10L/secである、態様項420に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

#### (5) 経肺投与方法

さらに、本発明は、非粉末状態の凍結乾燥組成物を使用時（投与時）に経肺投与可能な微粒子化状態に調製し、該微粒子形態の乾燥粉末製剤を吸入投与することからなる経肺投与方法に関する。当該経肺投与方法は、(4)章において詳述する本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システム、好適には(1)章において詳述する配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製される本発明の凍結乾燥組成物を収容した容器と、(3)章において詳述する乾燥粉末吸入デバイスから構成される経肺投与用乾燥粉末吸入システムを用いることによって行うことができる。

本発明の経肺投与方法には下記に掲げる具体的態様が含まれる：

501. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製される、下記の特性：

- (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
  - (ii) 崩壊指数が0.05以上である、及び
  - (iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる
- を有する凍結乾燥組成物に、使用時に上記の空気衝撃を与えることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上になるように微粒子化して、該微粒子化された粉末を使用者に吸入により投与させることを含む、経肺投与方法。

502. 凍結乾燥組成物が1回投与量の有効成分を含有するものである、態様項501に記載の経肺投与方法。

503. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、容器内の当該凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、態様項 501 に記載の経肺投与方法。

5 504. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が 0.05 ~ 1.5 の範囲にある、態様項 503 に記載の経肺投与方法。

505. (iii) に記載する空気の衝撃が少なくとも 2 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 503 に記載の経肺投与方法。

10 506. (iii) に記載する空気の衝撃が 1 ~ 300 m/sec の範囲にある空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 503 に記載の経肺投与方法。

507. (iii) に記載する空気の衝撃が少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 20 ml/sec の空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 503  
15 に記載の経肺投与方法。

508. (iii) に記載する空気の衝撃が少なくとも 1 m/sec の空気速度及び 17 ml/sec ~ 15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気によって生じるものである態様項 503 に記載の経肺投与方法。

509. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物を含むものである、態様項  
20 503 に記載の経肺投与方法。

510. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物を含むものである態様項 503 に記載の経肺投与方法。

511. 凍結乾燥組成物が、有効成分として核酸を保持体に保持した状態で含むものである態様項 503 に記載の経肺投与方法。

25 512. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも 1 種を含有するものである、態様項 509 に記載の経肺投与方法。

513. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から



選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項 510 に記載の経肺投与方法。

514. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド、及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、態様項 512 に記載の経肺投与方法。

515. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、態様項 513 に記載の経肺投与方法。

516. 凍結乾燥組成物が水溶性組成物である、態様項 503 に記載の経肺投与方法。

517. 平均粒子径が5ミクロン以下または有効粒子割合が20%以上の微粒子になるように微粒子化して投与方法である、態様項 503 に記載の経肺投与方法。

518. デバイスとして(3)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 301 又は 302 の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 503 に記載の経肺投与方法。

519. デバイスとして(3)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 309 の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 518 に記載の経肺投与方法。

520. 凍結乾燥組成物が、配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製される、下記特性：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.05～1.5の範囲の崩壊指数を有する、及び

(iii) 1～300m/secの範囲にある空気速度及び17ml/sec～15L/secの範

25 囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる

を有するものであり、

微粒子化された粉末が、容器内の上記凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する

手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、態様項 503 に記載の経肺投与方法。

521. 空気速度が 1 ~ 250 m/sec である、態様項 520 に記載の経肺投与方法。

522. 空気流量が 20 ml/sec ~ 10 L/sec である、態様項 520 に記載の経肺投

5 与方法。

(6) 凍結乾燥組成物の吸入による経肺投与への使用

さらに、本発明は、非粉末状態の凍結乾燥組成物について吸入による経肺投与への使用に関する。当該使用には下記に掲げる具体的態様が含まれる：

10 601. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製される、下記特性：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.05 以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有

15 効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になる

を有する凍結乾燥組成物を、上記平均粒子径または有効粒子割合を有する微粒子に粉末化して用いる、凍結乾燥組成物の吸入による経肺投与への使用。

602. 凍結乾燥組成物が 1 回投与量の有効成分を含有するものである、態様項 601 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

20 603. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、容器内の当該凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、態様項 601 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

25 604. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が 0.05 ~ 1.5 の範囲にある、態様項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

605. 凍結乾燥組成物が、少なくとも 2 m/sec の空気速度及び少なくとも 17 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になるものである、態様

項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

606. 凍結乾燥組成物が、1～300m/sec の範囲にある空気速度及び少なくとも17ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである、態様項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

5

607. 凍結乾燥組成物が、少なくとも1m/sec の空気速度及び少なくとも20ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである、態様項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

10 608. 凍結乾燥組成物が、少なくとも1m/sec の空気速度及び17ml/sec～15L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである、態様項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

609. 凍結乾燥組成物が、空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が5ミクロン以下または有効粒子割合が20%以上の微粒子になるものである、態様項 15 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

610. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物を含むものである態様項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

611. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物を含む 20 ものである態様項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

612. 凍結乾燥組成物が、有効成分として核酸を保持体に保持した状態で含む態様項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

613. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも 25 も1種を含有するものである態様項 610 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

614. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 611 に記載の凍結乾燥組

成物の経肺投与への使用。

615. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド、及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 613 に記載の凍結乾燥組成物の  
5 経肺投与への使用。

616. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 614 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

- 10 617. 凍結乾燥組成物が水溶性組成物である態様項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

618. デバイスとして(3)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 301 又は 302 の乾燥粉末吸入デバイスを用いる、態様項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

- 15 619. デバイスとして(3)乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 309 の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 618 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

620. 凍結乾燥組成物が、配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製される、下記特性：

- 20 (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、  
(ii) 崩壊指数が0.05～1.5の範囲にある、及び  
(iii) 1～300m/secの範囲にある空気速度及び17ml/sec～15L/secの範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる  
25 を有するものであって、微粒子化された粉末が、容器内の上記凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、態様項 603 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

621. 空気速度が1～250m/secである、態様項 620 に記載の凍結乾燥組成

物の経肺投与への使用。

622. 空気流量が20ml/sec～10L/secである、態様項620に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

- 5 (7) 吸入による経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用  
さらに、本発明は、非粉末状態の凍結乾燥組成物について吸入による経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための使用に関する。当該使用には下記に掲げる具体的態様が含まれる：

701. 吸入による経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための、下記の凍結乾燥組成物の使用：

- 10 (i) 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製される、  
(ii) 非粉末のケーキ状形態を有する、  
(iii) 0.05以上の崩壊指数を有する、及び  
(iv) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量  
15 を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる  
という特性を有し、使用時に上記平均粒子径または上記有効粒子割合になるように微粒子化して用いられる凍結乾燥組成物。

702. 凍結乾燥組成物が1回投与量の有効成分を含有するものである、態様項  
20 701に記載の凍結乾燥組成物の使用。

703. 凍結乾燥組成物の崩壊指数が0.05～1.5の範囲にある、態様項  
701に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

704. 凍結乾燥組成物が、少なくとも2m/secの空気速度及び少なくとも17  
ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10  
25 ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである、態様  
項701に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

705. 凍結乾燥組成物が、1～300m/secの範囲にある空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるものである

る、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

706. 凍結乾燥組成物が、少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 20 ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10  
5 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になるものである、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

707. 凍結乾燥組成物が、少なくとも 1 m/sec の空気速度及び 17 ml/sec ~ 15 L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均  
10 粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子になるものである、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

708. 凍結乾燥組成物が、空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が 5 ミクロン以下または有効粒子割合が 20 % 以上の微粒子になるものである、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

15 709. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物を含むものである、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

710. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物を含むものである、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

20 711. 凍結乾燥組成物が、有効成分として核酸を保持体に保持された状態を含むものである態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

712. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも  
25 も 1 種を含有するものである態様項 709 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

713. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体としてアミノ酸、ジペプチド、トリペプチド、及び糖類よりなる群から選択される少なくとも 1 種を含有するものである態様項 710 に記載の経肺投与用

乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

714. 凍結乾燥組成物が有効成分として低分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド、及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 712 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

715. 凍結乾燥組成物が有効成分として蛋白質類や核酸等の高分子薬物、並びに、担体として疎水性アミノ酸、疎水性ジペプチド及び疎水性トリペプチドからなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである態様項 713 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

716. 凍結乾燥組成物が水溶性組成物である態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

717. 経肺投与用乾燥粉末製剤の微粒子の平均粒子径が5ミクロン以下であるか、または微粒子の有効粒子割合が20%以上である態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

718. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

719. デバイスとして、(3) 乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 301 又は 302 の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 718 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

720. デバイスとして、(3) 乾燥粉末吸入デバイスの章に記載される態様項 309 の乾燥粉末吸入デバイスを用いる態様項 719 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

721. 下記の特性を有する凍結乾燥組成物を用いる、態様項 701 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用：

- (i) 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製される、
- (ii) 非粉末のケーキ状形態を有する、

- (iii) 崩壊指数が 0.05～1.5 の範囲にある、及び
- (iv) 1～300m/sec の範囲にある空気速度及び 1.7ml/sec～15L/sec の範囲にある空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が 10ミクロン以下または有効粒子割合が 10%以上の微粒子になる。
- 5      722. 空気速度が 1～250m/sec である、態様項 721 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。
723. 空気流量が 20ml/sec～10L/sec である、態様項 721 に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。
- 10      (8) 経肺投与用乾燥粉末製剤の調製に用いられる凍結乾燥組成物を製造するための、配合成分非溶解組成液の使用
- さらに、本発明は、配合成分非溶解組成液について、経肺投与用乾燥粉末製剤の調製に用いられる凍結乾燥組成物を製造するための使用に関する。ここで凍結乾燥組成物の製造に使用される配合成分非溶解組成液、その調製方法、及びそれ
- 15      を用いた凍結乾燥組成物の調製方法、並びに凍結乾燥組成物の使用方法（経肺投与用乾燥粉末製剤の調製方法）については、前述の通りである。

### 実施例

- 以下、本発明について実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらの
- 20      実施例に限定されるものではない。

なお、以下の実施例において、本発明の非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）の崩壊指数、及び微粉末化された乾燥粉末製剤の肺への送達を評価する指標である有効粒子割合（Fine Particles Fraction (%)）は下記の方法に従って算出した。

#### 25      <崩壊指数の算出>

調製した非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）に、n-ヘキサンを容器の壁を通じて静かに 1.0ml 滴下し、これを Automatic Lab-Mixer NS-8 (Pasolina 社製) を用いて 3000rpm で約 10 秒間攪拌する。得られた混合液を光路長 1mm, 光路幅 10mm の UV セル (島津 GLC センター製) に投入し、速やかに分光光度計 (UV-240,



島津製作所製)を用いて測定波長 500nm で該混合液の濁度を測定する。得られた濁度を総処方量(有効成分と担体との総量(重量))で割った値を崩壊指数とする。

＜有効粒子割合 (Fine Particles Fraction) の算出＞

調製した非粉末状の凍結乾燥組成物を充填した容器を乾燥粉末吸入デバイスに装着し、該デバイスを用いて所定の空気衝撃を与えて微粉末化された粉末製剤をヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopoeia, Third Edition Supplement 2001, p113-115) に記載されている装置 A (Apparatus A) (ツインインピンジャー (Twin Impinger): Copley 社製, UK) に直接排出する。その後、該装置の Stage 1 と Stage 2 中に入った溶媒をそれぞれ回収して、Bioassay 法や HPLC 等の凍結乾燥組成物中の有効成分に応じて所望の方法により、Stage 1 と Stage 2 の各溶媒中に含まれる有効成分を定量する [Lucas らの報告 (Pharm. Res., 15(4), 562-569(1998)) や飯田らの報告 (薬学雑誌 119(10)752-762(1999)参照)。なお、肺への送達が期待できるフラクションは Stage 2 (このフラクションで回収される空気力学的粒子径は  $6.4 \mu\text{m}$  以下である。) であり、通常、この Stage 2 に達し回収される有効成分の割合を有効粒子割合 (肺へ到達が期待できる量, Fine Particles Fraction) と呼び、経肺投与用の吸入剤としての適性を評価する基準とされている。

下記の本実施例及び比較例では、Stage 1 と Stage 2 のそれぞれに含まれる有効成分の重量を定量し、得られた Stage 2 中の有効成分の重量を、噴射された有効成分の重量総量 (Stage 1 と Stage 2 に含まれる有効成分の重量総量: 以下「Stage 1 + Stage 2」ともいう。) で割った値を有効粒子割合 (Fine Particles Fraction (%)) として算出した。また、原則として、ヨーロッパ薬局方ではツインインピンジャー (Copley 社製, UK) を用いる場合、空気の吸引流量として 60L/min、即ち 1L/sec で吸引することが規定されているので、下記の本実施例及び比較例もこれに従った。

#### 25 実施態様例 1 乾燥粉末吸入デバイス (噴射型 1)

本発明で用いられる噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの一実施態様を図 1 を用いて説明する。

乾燥粉末吸入デバイスは、容器 1 の底部に収容された非粉末性の単位若しくは数回投与量の凍結乾燥組成物 2 を微粒子化して肺器官に送るための空気噴射型の

器具であって、空気噴射流路 3 及び排出流路 4 を有する針部 5 と、吸入口 6 を有し且つ針部 5 の基端に取り付けられる吸気部材 7 と、針部 5 を囲繞し且つ容器 1 の保持も兼ねる筒状安全カバー 8 と、空気圧送手段 9 とを備えている。

空気圧送手段 9 は、手動式であって筒状のペロー体 10 を備え、ペロー体 10 には吸込弁 11 の付いた吸込口 12 と吐出弁 13 の付いた吐出口 14 とが設けられ、吐出口 14 は針部 5 の空気噴射流路 3 の基端側に形成された接続口 15 に取り付けられ、空気噴射流路 3 に連通している。そして、吸込弁 11 を閉じた状態でペロー体 10 に圧縮力を加えて収縮させることにより吐出弁 13 が開放して、ペロー体 10 内の空気が吐出口 14 から空気噴射流路 3 を通じて容器 1 内に排出される。一方、圧縮力を解除すると、ペロー体 10 の弾性復元力によってペロー体 10 が伸張して吐出弁 13 が閉じた状態で吸込弁 11 が開いて、ペロー体 10 内に空気が導入されるようになっている。

該乾燥粉末吸入デバイスを使用するときには、図 1 に示すように、容器 1 を筒状安全カバー 8 にはめ込み、容器 1 の口栓 1 a に針部 5 を突き刺して空気噴射流路 3 及び排出流路 4 と容器 1 の内部とを連通させる。この状態で、空気圧送手段 9 のペロー体 10 を収縮させて吐出口 14 から空気を排出すると、該空気は空気噴射流路 3 を通り針部 5 の先端から容器内の凍結乾燥組成物 2 に向けて噴射され、その空気衝撃によって凍結乾燥組成物 2 は微粒子となって、針部 5 の排出流路 4 を通って吸気部材 7 の吸入口 6 から排出される。そして、使用者（患者）はこの微粒子を吸気部材の吸気口 6 から吸気することにより、凍結乾燥組成物 2 の微粒子が患者の肺器官内に送られる。なお、本発明で用いられる容器の口栓は、その材質を特に制限されることなく、例えばゴム、プラスチックまたはアルミニウムなどの通常薬物や化合物を収容する容器の口栓として使用される材質を任意に選択して使用することができる。

この噴射型の吸入デバイスでは、空気噴射量が約 20 ml、容器の容量が約 5 ml、空気噴射流路 3 の孔径（直径）が約 1.2 mm、及び排出流路 4 の孔径（直径）が約 1.8 mm になるように設定されている。

但し、これに限定されることなく、空気噴射流路 3 及び排出流路 4 の孔径は、容器の大きさ等の関係で好ましい範囲が変動するため、特に制限されないが、直

径0.3～10mm、好ましくは0.3～7mm、より好ましくは0.5～5mmの範囲内から適宜選択される。

また、空気圧送手段9は、ペロー体10の圧縮速度を調整することによって吸入投与に必要な微粒子の排出量を調節することが可能であり、また、かかる空気  
5 噴射によっても凍結乾燥組成物2の大部分を微粒子化するように調整することができる。

#### 実施態様例2 乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型1）

本発明で用いられる自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスの一実施態様（その1）  
を図2を用いて説明する。図2に示す乾燥粉末吸入デバイスは、吸引流路16及  
10 び空気導入流路17を有する針部5と、筒状安全カバー8と、吸引流路16に連  
通する吸入口18を有する吸気部材19とを備え、吸気部材19は針部5の吸引  
流路16の基端側に連結されている。

乾燥粉末吸入デバイスを使用するときには、図2に示すように、容器1を筒状  
安全カバー8にはめ込み、容器1の口栓1aに針部5を突き刺して吸引流路16  
15 及び空気導入流路17と容器1の内部とを連通させる。この状態で、患者の吸気  
圧で吸入口18から吸引流路16を介して容器1内の空気を吸引すると共に、こ  
れによって負圧となった容器1内に空気導入流路17から外気を流入させる。こ  
のとき、凍結乾燥組成物2に作用する空気衝撃によって凍結乾燥組成物2が微粒  
子化され、調製された微粒子が吸引流路16を通じて吸入口18から患者の肺器  
20 官内に送られる。

また、当該乾燥粉末吸入デバイスは、患者の1回の吸入によって凍結乾燥組成  
物2の大部分が微粒子化して吸入口18から排出されるように設定されている。  
なお、患者の1回の吸入の空気流量は5～300L/分、好ましくは10～20  
0L/分、より好ましくは10～100L/分とされるが、本発明の自己吸入型  
25 乾燥粉末吸入デバイスは、使用する患者の呼吸能力に応じて適宜設計変更される。  
図2に示す吸入デバイスは、かかる患者の呼吸能力に応じて、容器の容量を約1  
0mlに、空気導入流路17及び吸引流路16の孔径を直径約1.5mmに設定し  
たものである。これによって、患者の1回の吸入によって凍結乾燥組成物2がほ  
ぼ残らず微粒子化して吸入口18から排出されるように設定される。

### 実施態様例3 乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型2）

本発明で用いられる自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスの一実施態様（その2）を図3を用いて説明する。図3に示す乾燥粉末吸入デバイスは、図1に示す噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの接続口15から空気圧送に使用するペロー体10を取り外したときの形態と同じになっており、また、図1の噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの排出流路4が吸引流路16に、空気噴射流路3が空気導入流路17に、吸入口6を有する吸気部材7が吸入口18を有する吸気部材19に、それぞれ相当するようになっている。

そして、かかる自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスを使用するときには、図2に示した乾燥粉末吸入デバイスと同じ要領で、患者の吸気圧で吸入口18から吸引流路16を介して容器1内の空気を吸引すると共に、これによって負圧となった容器1内に空気導入流路17から外気を流入させ、該空気流入に伴って生じる空気衝撃によって凍結乾燥組成物2が微粒子化される。そして、得られた該微粒子は吸入口18から患者の肺器官内に送られる。なお、前述するように患者の1回の吸入の空気流量は通常5～300L/分の範囲にあるが、図3に示す吸入デバイスは、かかる患者の呼吸能力に応じて、容器の容量を約5mlに、空気導入流路17の孔径（直径）を約1.2mmに、吸引流路16の孔径（直径）を約1.8mmにそれぞれ設定したものである。これによって、患者の1回の吸入によって凍結乾燥組成物2の大部分が微粒子化して吸入口18から排出されるように設定される。

このようにして自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスを構成すれば、接続口15にペロー体10などの空気圧送手段9を着脱自在に取り付けることによって、該自己吸入型の吸入デバイスを噴射型に変更することもできる。これによって、一つの乾燥粉末吸入デバイスを所望に応じて自己吸入型・噴射型のいずれの態様にも適宜選択し使用することができる。

以上の本発明の乾燥粉末吸入デバイスは、自己吸入型又は噴射型のいずれのタイプであっても、凍結乾燥組成物が10ミクロン以下、好ましくは5ミクロン以下の平均粒子径の微粒子になってほぼ残らず飛散するように空気衝撃の大きさを選択設定することができるように構成することができる。

#### 実施態様例 4 乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 3）

本発明で用いられる自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスの一実施態様（その 3）を図 4 から図 10 を用いて説明する。なお、図 4 は当該乾燥粉末吸入デバイスを示す斜視図、図 5 は当該乾燥粉末吸入デバイスを示す断面図である。また図 6 の

- 5 (a) は当該乾燥粉末吸入デバイスの針部 5 及び吸引口 31 を示す部分断面図、  
(b) は針部 5 の側面図である。さらに図 7 ～ 10 は、各々当該乾燥粉末吸入デバイスの動作を説明する断面図である。

- 乾燥粉末吸入デバイスは、吸引流路 16 及び空気導入流路 17 が形成された針部 5 と、容器 1 を保持するためのホルダー部 22 と、該ホルダー部 22 を介して  
10 容器 1 を収容するための収容室 20 と、ホルダー部 22 を針部 5 の軸線方向にガイドするために収納室 20 に設けられるガイド部 23 と、ホルダー部 22 をガイド部 23 に沿って前進及び後退させるホルダー作動部 24 とを備えており、これらは筒状のハウジング 21 に収容されている。またこのハウジング 21 の先部には、針部 5 の吸引流路 16 と連通する吸引口 31 を有するマウスピース 32 を備  
15 えている。

- 図 7 に示すように、ハウジング 21 は、詳細にはホルダー部 22 が後退した位置に出し入れ口 25 が形成されたハウジング本体 26 と、出し入れ口 25 を開閉する蓋 27 とで形成されている。蓋 27 はハウジング本体 26 にヒンジ 21A にて連結され、また、蓋 27 には容器 1 の装填を確認するための窓 28 が設けられ  
20 ている。

ハウジング 21 の壁部には外気を導入するための導入口 29 が設けられ、導入口 29 には逆止弁 30 が装着されている。また、ハウジング 21 の先部にはマウスピース 32 が取り付けられている。マウスピース 32 は、本乾燥粉末吸入デバイスを使用しないときには、吸引口 31 はキャップ 32a で塞がれる。

- 25 針部 5 の基端部にはフランジ状の隔壁部 33 が形成され、空気導入流路 17 の端部は隔壁部 33 内を通過して隔壁部 33 の外周方向に開口している。また、隔壁部 33 の外周縁部からマウスピース 32 の吸引口 31 に向けて周壁部 34 が延び、ハウジング 21 の先端部に隔壁部 33 を嵌め込むことにより、ハウジング 21 内に針部 5 が取り付けられている。この取り付けによってハウジング 21 の軸線方

向と針部5の軸線方向とを合致させている。

ホルダー部22には容器1をホルダー部22の底部から起こして取り出すための取り出し体35が取り付けられ、取り出し体35には容器1を起こすためのレバー36が形成されている。

- 5     ホルダー作動部24は、ホルダー部22をハウジング21の軸線方向に往復動させるための機構部37と、機構部37を操作する操作レバーとを備えている。機構部37は連結体39を備えている。連結体39の一端はホルダー部22にヒンジ40にて連結され、連結体39の他端は蓋27にヒンジ41にて連結されている。蓋27は前記操作レバーを兼ねている。蓋27の開閉操作によってホルダー部22をガイド部23の沿って前進及び後退させる。

- 10     蓋27を倒すための力の作用点を図7の矢印Cで示す点とする。すなわち、ヒンジ21Aからヒンジ41までの長さよりもヒンジ21Aから該作用点までの長さを長くする。これにより、「てこの原理」により、容器1の口栓1aを針部5に突き刺すのに要する力よりも小さい力で蓋（操作レバー）27を操作できる。

- 15     また、図6に示すように、乾燥粉末吸入デバイスには空気を補助的に導入するための第2導入路42が形成されている。粉末化した凍結乾燥組成物をマウスピース32から吸引するときには、外気はこの第2導入路42を通して直接マウスピース32の吸引口31に流入する。これにより、肺活量が低下した患者や子供の患者でも、負担をかけずに乾燥粉末吸入デバイスを使用できるようになっている。
- 20     る。なお、第2導入路42を省略しても良い。

第2導入路42は、針部5の隔壁部33に導入溝42aを、周壁部34に導入溝42bをそれぞれ設け、針部5の周壁部34にマウスピース32を嵌め込むことにより、マウスピース32と導入溝42a及び42bとで形成されるものである。

- 25     マウスピース32とハウジング21との間には僅かな隙間43が形成され、第2導入路42の一端44は隙間43を通じて外部に開口し、第2導入路42の他端45はマウスピース32の吸引口31に開口している。

また、図6に示すように、吸引口31には通気孔46を有する壁47が設けられている。したがって、吸引力の不足等により凍結乾燥組成物2に与える空気衝

撃力が小さくなり、凍結乾燥組成物 2 の一部に非粉末部分が発生する場合でも、該非粉末部分は壁 4 7 の通気孔 4 6 を通過する際に粉末化させることができる。

また、図 6 (a) に示すように、針部 5 の空気導入流路 1 7 の先端口 1 7 a は吸引流路 1 6 の先端口 1 6 a よりも凍結乾燥組成物 2 に近づけている。これにより、空気導入流路 1 7 の先端口 1 7 a から容器 1 内に流入する空気の流速低下を  
5 できるだけ抑え、凍結乾燥組成物 2 に効果的な空気衝撃を与えることができるようにしている。また、針部 5 の吸引流路 1 6 の先端口 1 6 a は空気導入流路 1 7 の先端口 1 7 a よりも凍結乾燥組成物 2 から離れているので、針部 5 の吸引流路 1 6 に吸引される前に、容器 1 内での凍結乾燥組成物 2 の微粉末化をできるだけ  
10 進ませることができる。

そして、乾燥粉末吸入デバイスは次のようにして使用されるものである。まず、図 7 のように、蓋 2 7 を起こしてハウジング 2 1 の出し入れ口 2 5 を開くことにより、ホルダー部 2 2 が引き寄せられてハウジング 2 1 の出し入れ口 2 5 まで後退する。次に、容器 1 を口栓 1 a を前向きにしてホルダー部 2 2 に取り付ける。  
15 次に、図 8 のように蓋 2 7 を倒してハウジング 2 1 の出し入れ口 2 5 を閉じることにより、連結体 3 9 によってホルダー部 2 2 が針部 5 の方に押し込まれて容器 1 の口栓 1 a が針部 5 の先端に突き刺さり、針部 5 の吸引流路 1 6 及び空気導入流路 1 7 と容器 1 の内部とが連通する。次に、患者の吸気圧でマウスピース 3 2 の吸引口 3 1 から針部 5 の吸引流路 1 6 を介して容器 1 内の空気を吸引する。このとき容器 1 内は負圧になって逆止弁 3 0 が開き、外気が針部 5 の空気導入流路  
20 1 7 を通って容器 1 内に外気が流入する。これにより、容器 1 内で空気衝撃が発生して凍結乾燥組成物 2 が微粒子化され、調製された微粒子が吸引流路 1 6 を通じて吸引口 3 1 から患者の肺器官内に送られる。使用後は、蓋 2 7 を起こしてホルダー部 2 2 をハウジング 2 1 の出し入れ口 2 5 まで引き寄せた後、レバー 3 6  
25 で取り出し体 3 5 を起こして容器 1 をホルダー部 2 2 から取り出す。

一方、マウスピース 3 2 の吸引口 3 1 から容器 1 内に空気を吹き込んでも、微粒子化した凍結乾燥組成物 2 の外部への排出は逆止弁 3 0 によって阻止される。

なお、前述したように患者の 1 回の吸入の空気流量は通常 5 ~ 300 L / 分の範囲にあるが、図 4 から図 10 に示す吸入デバイスは、かかる患者の呼吸能力に

応じて、容器 1 の容量を約 5 ml に、空気導入流路 17 の口径（直径）を約 2.5 mm に、吸引流路 16 の口径（直径）を約 2.5 mm にそれぞれ設定したものである。これによって、患者の 1 回の吸入によって凍結乾燥組成物 2 の大部分が微粒子化して吸引口 31 から排出されるように設定される。

- 5 乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型）の他の実施態様例を、図 11 から図 13 に示す。

図 11 に示す乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 4）は、矢印のようにハウジング 21 の周方向に操作体 48 が回転自在に設けられている。図示しないホルダー作動部の機構部は、螺旋溝とこれに係合するフォロワーを備え、操作体 48 の  
10 回転運動によりホルダー部 22 を針部 5 の軸線方向への直線運動に変換させる。  
なお、操作体 48 の回転角度はほぼ 180 度である。

また、図 12 及び図 13 に示す乾燥粉末吸入デバイス（自己吸入型 5）は、ハウジング 21 に環状の操作体 49 が回転自在に取り付けられている。図示しないホルダー作動部の機構部は、送りねじを備え、操作体 49 の回転運動によりホル  
15 ダー部 22 を針部 5 の軸線方向への直線運動に変換させる。ホルダー部 22 はハウジング 21 の後部から引き出し自在となっている。

### 実施例 1

- 遺伝子導入用カチオニックリポソームである LipofectAMINE2000（Invitrogen  
20 社製）72  $\mu$ g とプラスミッド DNA である pEGFP-C2（Clontech 社製）24  $\mu$ g を細胞培養液である OPTI-MEM I Reduced Serum Medium（Invitrogen 社製、イーグル最少必須培地の改良培地）1200  $\mu$ l に配合し、懸濁混合して、該培養液存在下で複合体を形成させた。この複合体の幾何学的平均粒子径を動的光散乱光度計（Dynamic Light Scattering Spectrophotometer, ELS-8000, 大塚電子（株）製）で測定した。
- 25 次に、この複合体を含む懸濁液各々 100  $\mu$ l を、予め L-ロイシンを水に溶解しておいた水溶液（5mg/ml）400  $\mu$ l を収容した各容器（胴径  $\phi$  18mm）10 本にそれぞれ添加混合した（検体数：10）。その後、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製）を用いて凍結乾燥を行い、得られた非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について、崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状の凍結乾燥組



成物（凍結乾燥ケーキ）を含有する容器を空気噴射流路 3 の孔径を  $\phi 1.2\text{mm}$ 、排出流路 4 の孔径を  $\phi 1.8\text{mm}$  に設計した噴射型の乾燥粉末吸入デバイス（空気量約 20 ml を供給できるペロー体 10 を有する。実施態様例 1、図 1 参照）に装着した。

- 5 空気量約 20 ml を吸入デバイスから容器内に導入することにより（空気速度約 35 m/sec 及び空気流量約 40 ml/sec で生じる空気衝撃を付与）、容器内の非粉末状の凍結乾燥ケーキが微粒子化され、容器から微粒子が排出流路 4 を通じて瞬時に噴射排出されるのが確認された。これを容器から噴射された粒子の粒度分布を直接測定することのできる人工肺モデルであるエアロブリーダー（Amherst Process Instrument, Inc 社製, USA、R. W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)）（測定条件、Breath Rate: 60 L/min, Breath Volume: 1 L, アクセラレーション: 19）を装着した粒度分布計（エアロザイザー: Amherst Process Instrument, Inc 社製, USA、R. W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)）を用いて回収し、微粒子化された粒子の粒度分布を測定して、これから空気力学平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）を算出した。懸濁液中に非溶解状態で存在する粒子の幾何学的平均粒子径並びに各凍結乾燥組成物の崩壊指数、及びデバイスから噴射された粒子の空気力学平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）を表 1 に示す。

<表 1>

20	凍結乾燥組成物	幾何学的平均粒子径 ( $\mu\text{m}$ )	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ( $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ , MMAD)
	LipofectAMINE2000 + pEGFP-C2 + ロイシン	0.827	0.186	1.726 $\pm$ 1.491

- 25 表 1 に示すように、崩壊指数 0.186 を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキは空気速度約 35 m/sec 及び空気流量約 40 ml/sec で生じる空気の衝撃により崩壊して、空気力学的な平均粒子径が 5 ミクロン以下の経肺投与に適した微粒子状の乾燥粉末製剤となった。この結果は、凍結乾燥する前の試料が非溶解状態（ここでは懸濁状態）であっても、本発明で規定する特定の空気衝撃によって経肺投与に適した微粒子化乾燥粉末が調製できる凍結乾燥組成物として提供できること、すなわち凍

結乾燥する前の試料が非溶解状態であっても、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムに適用でき、有効に経肺投与が可能であることを示すものである。なお、本実施例で使用したプラスミッド DNA (pEGFP-C2) に代えて、癌抑制遺伝子 p53 や囊胞性線維症膜貫通型調節蛋白 (CFTR) 遺伝子等を用いることによって、経肺投与によって治療効果が得られる遺伝子もしくはアンチセンス分子などを体内に導入可能である。ゆえに本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、遺伝子治療に有効に利用できるものと考えられる。

#### 実施例 2、比較例 1

遺伝子導入用カチオニックリポソームである LipofectAMINE2000 (Invitrogen 社製) 72  $\mu$ g と Oligo-RNA 10  $\mu$ g (大塚製薬製) を OPTI-MEM I Reduced Serum Medium (Invitrogen 社製, イーグル最少必須培地の改良培地) の存在下で混合懸濁して複合体を形成させた。この複合体の幾何学的平均粒子径を動的光散乱光度計 (Dynamic Light Scattering Spectrophotometer, ELS-8000, 大塚電子 (株) 製) で測定した。次に、この複合体を含む懸濁液各 100  $\mu$ l を、予め L-ロイシンを水に溶解調製しておいた L-ロイシン水溶液 (5mg/ml) 400  $\mu$ l を入れた容器 (胴径  $\phi$  18mm) (10 本) に各々添加し、凍結乾燥用試料を調製した (実施例 2)。また比較例として、上記 L-ロイシン水溶液に代えてデキストラン 40 の水溶液 (5mg/ml) 400  $\mu$ l を用いて、同様にして凍結乾燥用試料 (10 本) を調製した (比較例 1)

その後、各々の試料を棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥し、得られた非粉末状の凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について、崩壊指数を算出した。次に、非粉末状の凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) を含有する容器を空気噴射流路 3 の孔径を  $\phi$  1.2mm、排出流路 4 の孔径を  $\phi$  1.8mm に設計した噴射型の乾燥粉末吸入デバイス (空気量約 20ml を供給できるベロー体 10 を有する。実施態様例 1、図 1 参照) に装着した。

その結果、実施例 2 の凍結乾燥組成物は、空気量約 20ml を吸入デバイスから容器内に導入することにより (空気速度約 35 m/sec 及び空気流量約 40 ml/sec で生じる空気衝撃を付与)、容器内の非粉末状の凍結乾燥ケーキが微粒子化され、容器から微粒子が排出流路 4 を通じて瞬時に噴射排出されるのが確認された。これを実施例 1 と同様にエアロブリーダー (Amherst Process Instrument, Inc 社製,

USA) (測定条件、Breath Rate : 60L/min, Breath Volume : 1L, アクセラレーション: 19) を装着した粒度分布計 (エアロザイザー: Amherst Process Instrument, Inc 社製, USA) を用いて回収し、微粒子化された粒子の粒度分布を測定して、これから空気力学平均粒子径 ( $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ) を算出した。

- 5 一方、比較例 1 の凍結乾燥組成物は、空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気の衝撃により全く分散せず、空気力学的平均粒子径を測定することができなかった。

- 10 各懸濁液中に非溶解状態で存在する粒子の幾何学的平均粒子径並びに各凍結乾燥組成物 (実施例 2、比較例 1) の崩壊指数、及びデバイスから噴射された粒子の空気力学平均粒子径 ( $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ) を表 2 に示す。

<表 2>

凍結乾燥組成物	幾何学的平均粒子径 ( $\mu\text{m}$ )	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ( $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ , MMAD)
実施例 2) LipofectAMINE2000 +Oligo-RNA + ロジン	1.19	0.165	1.633 $\pm$ 1.496
比較例 1) LiofectAMINE2000 +Oligo-RNA+デキストラン 40	1.19	0.002	全く分散せず測定不能

- 20 表に示すように、崩壊指数 0.165 を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキ (実施例 2) は、実施例 1 と同様に、凍結乾燥する前の試料が非溶解状態 (ここでは懸濁状態) であっても、空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気の衝撃により崩壊して、空気力学的な平均粒子径が 5 ミクロン以下の経肺投与に適した微粒子状の乾燥粉末製剤となった。

- 25 それに対して、崩壊指数 0.002 を示す非粉末状の凍結乾燥ケーキ (比較例 1) は、上記の空気衝撃により全く分散、微粒子化せず、経肺投与用の乾燥粉末製剤としての調製に適していなかった。

#### 実施例 3～5、比較例 2

- 30 遺伝子導入用活性型 dendrimer 分子 (カチオニックポリマー) である Superfect (Qiagen 社製) 360  $\mu\text{g}$  と、Oligo-RNA (大塚製薬製) 5  $\mu\text{g}$  (実施例 3、比較例 2) またはプラスミッド DNA である pEGFP-C2 (Clontech 社製) 24  $\mu\text{g}$  (実施例

4、5) を、OPTI-MEM 1200  $\mu$ l (GibcoBRL社製) 存在下で混合懸濁して複合体を形成した。この複合体の幾何学的平均粒子径を動的光散乱光度計 (Dynamic Light Scattering Spectrophotometer, ELS-8000, 大塚電子 (株) 製), あるいは、レーザー回折・散乱式粒度分布測定装置 (Laser Diffraction/Scattering Particle Size Analyzer, SALD-3000J、(株) 島津製作所製) を用いて測定した。

次に、これらの複合体を含む懸濁液各々100  $\mu$ l を、表3に示すように、予め調製しておいたL-ロイシン溶解水溶液 (5mg/ml) 400  $\mu$ l を入れた容器 (胴径  $\phi$ 18mm) (実施例3、4)、または乳糖溶解水溶液 (5mg/ml) 400  $\mu$ l を入れた容器 (胴径  $\phi$ 18mm) (実施例5) (各実施例につき10本) に各々添加し、凍結乾燥用試料を調製した。また比較例として、実施例3のL-ロイシン溶解水溶液に代えてデキストラン40の溶解水溶液 (5mg/ml) 400  $\mu$ l を用いて、同様にして凍結乾燥用試料 (10本) を調製した (比較例2)

その後、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥を行い得られた非粉末状の各凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について、崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状の凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) を含有する容器を空気噴射流路3の孔径を $\phi$ 1.2mm、排出流路4の孔径を $\phi$ 1.8mmに設計した噴射型の乾燥粉末吸入デバイス (空気量約20mlを供給できるペロー体10を有する。実施態様例1、図1参照) に装着した。

その結果、実施例3、4及び5の凍結乾燥組成物は、空気量約20mlを吸入デバイスから容器内に導入することにより (空気速度約35m/sec及び空気流量約40ml/secで生じる空気衝撃を付与), 容器内の非粉末状の凍結乾燥ケーキが微粒子化され、容器から微粒子が排出流路4を通じて瞬時に噴射排出されるのが確認された。これを実施例1と同様にエアロブリーダー (Amherst Process Instrument, Inc社製, USA) (測定条件、Breath Rate: 60L/min, Breath Volume: 1L, アクセラレーション: 19) を装着した粒度分布計 (エアロサイザー: Amherst Process Instrument, Inc社製, USA) を用いて回収し、微粒子化された粒子の粒度分布を測定して、これから空気力学平均粒子径 ( $\mu$ m  $\pm$  SD) を算出した。

一方、比較例2の凍結乾燥組成物は、空気速度約35m/sec及び空気流量約40ml/secで生じる空気の衝撃により全く分散せず、空気力学的平均粒子径を測定



すものである。なお、本実施例で使用したプラスミッド DNA (pEGFP-C2) に代えて、癌抑制遺伝子 p53 (肺癌に適用) や嚢胞性線維症膜貫通型調節蛋白 (CFTR) 遺伝子 (嚢胞性線維症に適用) 等を用いることによって、経肺投与によって治療効果が得られる遺伝子もしくはアンチセンス分子などを体内に導入可能である。

- 5    また、Oligo-RNA は RNAi (RNA interference) の一つで、RNAi 技術に適用できる 2 本鎖 RNA で、標的遺伝子に対応して短い 2 本鎖 RNA を導入することにより、標的遺伝子のメッセンジャー RNA の機能を特異的に制御 (抑制) する可能となり、肺癌等の治療にも適用可能である。

- 10    ゆえに本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、遺伝子治療に有効に利用できるものと考えられる。

#### 実施例 6

- 15    遺伝子導入用活性型 dendrimer 分子である Superfect (Qiagen 社製) 360  $\mu$ g と Oligo-RNA (大塚製薬製) 5  $\mu$ g を、OPTI-MEM 1200  $\mu$ l (GibcoBRL 社製) 存在下で混合懸濁して複合体を形成した。この複合体の幾何学的平均粒子径を、レーザー回折・散乱式粒度分布測定装置 (Laser Diffraction/Scattering Particle Size Analyzer、SALD-3000J、(株) 島津製作所製) を用いて測定した。次に、この複合体を含む懸濁液 100  $\mu$ l を、予め調製しておいた L-バリン溶解水溶液 (2.5mg/ml) 400  $\mu$ l を入れた容器 (胴径  $\phi$  18mm) (10 本) に添加し、凍結乾燥用試料を調製した。その後、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥
- 20    を行い、得られた非粉末状の凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について、崩壊指数を算出した。

- 25    次に、得られた非粉末状の凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) を含有する容器を空気噴射流路 3 の孔径を  $\phi$  1.2mm、排出流路 4 の孔径を  $\phi$  1.8mm に設計した噴射型の乾燥粉末吸入デバイス (空気量約 20 ml を供給できるペロー体 10 を有する。実施態様例 1、図 1 参照) に装着した。

- その結果、実施例 6 の凍結乾燥組成物は、空気量約 20 ml を吸入デバイスから容器内に導入することにより（空気速度約 35 m/sec 及び空気流量約 40 ml/sec で生じる空気衝撃を付与）、容器内の非粉末状の凍結乾燥ケーキが微粒子化され、容器から微粒子が排出流路 4 を通じて瞬時に噴射排出されるのが確認された。これを実施例 1 と同様にエアロブリーダー（Amherst Process Instrument, Inc 社製, USA）（測定条件、Breath Rate : 60L/min, Breath Volume : 1L, アクセラレーション : 19）を装着した粒度分布計（エアロザイザー : Amherst Process Instrument, Inc 社製, USA）を用いて回収し、微粒子化された粒子の粒度分布を測定して、これから空気力学平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）を算出した。
- 懸濁液中に非溶解状態で存在する粒子の幾何学的平均粒子径並びに各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径を表 4 に示す。

&lt;表 4&gt;

	凍結乾燥組成物	幾何学的平均粒子径	崩壊指数	空気力学的平均粒子径
		( $\mu\text{m}$ )		( $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ , MMAD)
15	6) Superfect+Oigo-RNA+パリン	13.9	0.275	1.589 $\pm$ 1.553

- 表 4 に示すように、実施例 1 と同様に、凍結乾燥する前の試料が非溶解状態（ここでは懸濁状態）で、その幾何学的平均粒子径が約 14 ミクロンとかなり凝集しやすい粒子であっても、崩壊指数が 0.275 を示す非粉末状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）は空気速度約 35 m/sec 及び空気流量約 40 ml/sec で生じる空気衝撃により、空気力学的な平均粒子径が 5 ミクロン以下の経肺投与に適した微粒子状の乾燥粉末製剤となった。

- 以上の実施例 2～6 の結果は、実施例 1 と同様に、凍結乾燥する前の試料が非溶解状態（ここでは懸濁状態）であっても、本発明で規定する特定の空気衝撃によって経肺投与に適した微粒子化乾燥粉末が調製できる凍結乾燥組成物として提供できること、すなわち配合成分が溶媒に対して不溶性若しくは難溶解性のものであっても、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムに適用でき、有効に経肺投与が可能であることを示す。

## 実施例 7～8

インシュリン(Recombinant Human Insulin crystal, Biobras社製, Brazil, 比活性: 26.4U/mg) (実施例 7 では0.2mg、実施例 8 では1mg) を塩酸水溶液で溶解した水溶液と、表 5 に示す各種担体を精製水に溶解した溶液を別個に調製し、表 5 に示す配合割合でこれらを混合すると各々懸濁状態の懸濁液が得られた。この懸濁液に含まれている粒子の幾何学的平均粒子径をレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置(Laser Diffraction/Scattering Particle Size Analyzer, SALD-3000J、(株) 島津製作所製) を用いて測定した。

次に、この懸濁液を容器(胴径φ18mm)に充填し、棚状凍結乾燥機(LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製)を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)について、崩壊指数を算出した。次に、非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器(胴径φ18mm)を、空気導入流路 17 の孔径をφ1.99mm, 吸引流路 16 の孔径をφ1.99mm に設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイス(実施態様例 3, 図 3 参照)を装着した。これを用いてツインインピンジャー(Copley 社製, UK)により(凍結乾燥ケーキに空気速度約 95m/sec 及び空気流量約 295ml/sec で生じる空気衝撃を付与)、有効粒子割合(%)を算出した。各懸濁液中に非溶解状態で存在する粒子の幾何学的平均粒子径並びに各凍結乾燥組成物の崩壊指数及び有効粒子割合(%)を表 5 に示す。

&lt;表 5&gt;

凍結乾燥組成物	幾何学的平均粒子径 ( $\mu\text{m}$ )	崩壊指数	有効粒子割合 (%)
7) インシュリン 0.2mg + ロイシン 0.1mg + アルギニン 0.042mg (pH6.5)	0.52	0.292	95.3%
8) インシュリン 1mg + フェニルアラニン 0.6mg + アルギニン 0.11mg (pH6.4)	0.63	0.238	57.9%

表 5 に示すように、崩壊指数が少なくとも 0.238 を示す非粉末状凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)は、凍結乾燥前の試料が有効成分(インスリン)を非溶解状態で含む場合であっても、上記の空気衝撃により容器中で容易に微粒子化され、しかも経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。



## 実施例 9～11

インシュリン (Recombinant Human Insulin crystal, Biobras社製, Brazil, 比活性: 26.4U/mg) 1mgを塩酸水溶液で溶解した溶液と、フェニルアラニン0.5mgを精製水に溶解した溶液を別個に調製し、これらを混合し、水酸化ナトリウムにより、  
 5 各種pHを調整すると、各々懸濁状態の懸濁液が得られた。この懸濁液に含まれている粒子の幾何学的平均粒子径をレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置 (Laser Diffraction/Scattering Particle Size Analyzer, SALD-3000J、(株) 島津製作所製) を用いて測定した。

次に、この懸濁液を容器 (胴径φ18mm) に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について、崩壊指数を算出した。次に、非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器 (胴径φ18mm) を、空気噴射流路の孔径をφ1.2mm、流出流路の孔径をφ1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス (空気量約20mlを供給できるベロー一体を有する) を装着した。これを用いてツインインピンジャー  
 15 (Copley 社製、UK) により (凍結乾燥ケーキに空気速度約35m/sec及び空気流量約40ml/secで生じる空気衝撃を付与)、有効粒子割合 (%) を算出した。各懸濁液中に非溶解状態で存在する粒子の幾何学的平均粒子径並びに各凍結乾燥組成物の崩壊指数及び有効粒子割合 (%) を表6に示す。

&lt;表 6&gt;

20	凍結乾燥組成物	幾何学的平均粒子径 ( $\mu\text{m}$ )	崩壊指数	有効粒子割合 (%)
	9) インシュリン 1mg+フェニルアラニン 0.5mg (pH 6.0)	3.10	0.39	69.3
	10) インシュリン 1mg+フェニルアラニン 0.5mg (pH 6.4)	0.55	0.39	75.1
25	11) インシュリン 1mg+フェニルアラニン 0.5mg (pH 6.6)	0.61	0.36	72.0

表6に示すように、崩壊指数が少なくとも0.36を示す非粉末状凍結乾燥組成物  
 30 (凍結乾燥ケーキ) は、凍結乾燥前の試料が有効成分 (インスリン) を非溶解状態で含む場合であっても、上記の空気衝撃により容器中で容易に微粒子化され、

しかも経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

### 実施例 12～13

インシュリン(Recombinant Human Insulin crystal, Biobras社製, Brazil, 比活性: 26.4U/mg) 0.1mgを塩酸水溶液で溶解した溶液と、表7に示す各種担体を精製水に溶解した溶液を別個に調製し、これらを混合し、水酸化ナトリムにより、  
5 pHを調整すると、各々懸濁状態の懸濁液が得られた。この懸濁液に含まれている粒子の幾何学的平均粒子径をレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置(Laser Diffraction/Scattering Particle Size Analyzer, SALD-3000J、(株)島津製作所製)を用いて測定した。

10 次に、この懸濁液をそれぞれ容器(胴径φ18mm)に充填し、棚状凍結乾燥機(LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製)を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)について、崩壊指数を算出した。次に、非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器(胴径φ18mm)を、空気導入流路17の孔径をφ1.99mm, 吸引流路16の孔径をφ1.99mmに設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイス  
15 (実施態様3, 図3)を装着した。これを用いてツインインピンジャ( Copley 社製, UK)により(凍結乾燥ケーキに空気速度約95m/sec及び空気流量約295ml/secで生じる空気衝撃を付与)、有効粒子割合(%)を算出した。各懸濁状態の粒子の幾何学的平均粒子径並びに各凍結乾燥組成物の崩壊指数及び有効粒子割合(%)を表7に示す。

20 <表7>

凍結乾燥組成物	幾何学的平均粒子径 ( $\mu\text{m}$ )	崩壊指数	有効粒子割合(%)
12) インシュリン 0.1mg + ロイセルバリン 0.5mg (pH 6.4)	0.54	0.115	68.7
13) インシュリン 0.1mg + ロイセルバリン 1.5mg (pH 6.5)	0.67	0.051	58.9

25

表7に示すように、崩壊指数が少なくとも0.051を示す非粉末状凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)は、凍結乾燥前の試料が有効成分(インスリン)を非溶解状態で含む場合であっても、上記の空気衝撃により容器中で容易に微粒子

化され、しかも経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

#### 実施例 14

インシュリン(Recombinant Human Insulin crystal, Biobras社製, Brazil, 比活性: 26.4U/mg) 0.1mgを塩酸水溶液で溶解した水溶液と、パリン0.5mgを精製水に溶解した溶液を別個に調製し、これらを混合し、水酸化ナトリムにより、pHを6.5に調整すると、懸濁状態の懸濁液が得られた。この懸濁液に含まれている粒子の幾何学的平均粒子径をレーザー回折・散乱式粒度分布測定装置(Laser Diffraction/Scattering Particle Size Analyzer, SALD-3000J、(株)島津製作所製)を用いて測定した。次に、この懸濁液を容器(胴径φ18mm)に充填し、棚状凍結乾燥機(LYOVAC GT-4, LEYBOLD社製)を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)について、崩壊指数を算出した。

次に、非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器(胴径φ18mm)を、空気導入流路17の孔径をφ1.99mm, 吸引流路16の孔径をφ1.99mmに設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイス(実施態様3、図3)を装着した。

これを用いて、容器中の非粉末状凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)に空気速度約1m/sec及び空気流量約17ml/secの空気衝撃を付与し、生じた微粒子を、デバイスから、人工肺モデルであるエアロプリーダー(Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA; 測定条件: Breath rate 1L/min、Breath Volume 0.1L)を装着したエアロザイザー(Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA)に直接噴射して、微粒子の粒度分布を測定した。そして、その結果から当該微粒子の空気力学的平均粒子径( $\mu \pm SD$ )を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及びデバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径を表8に示す。

<表8>

10	凍結乾燥組成物	幾何学的平均粒子径	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ( $\mu m \pm SD$ , MMAD)
	14) インシュリン 0.1mg+パリン 0.5mg	0.57	0.221	1.875 $\pm$ 1.384

表8に示すように、崩壊指数が0.221を示す非粉末状凍結乾燥組成物(凍結乾

乾燥ケーキ)は、凍結乾燥前の試料が有効成分(インスリン)を非溶解状態で含む場合であっても、上記の空気衝撃により容器中で容易に微粒子化され、しかも経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

#### 5 参考例 1～5

インシュリン(Recombinant Human Insulin crystal, Biobras 社製, Brazil, 比活性: 26.4U/mg) (1mg、2mg)、またはインシュリンと表 9 に示す各種担体をそれぞれ塩酸を含む注射蒸留水で溶解して 0.2ml に調製し、これを容器(胴径φ18mm)に充填し、棚状凍結乾燥機(LYO-VAC GT-4, LEYBOLD 社製)を用いて凍結乾燥した。

- 10 得られた非粉末状の凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)について、崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器(胴径φ18mm)を、空気導入流路 17 の孔径をφ1.99mm、吸引流路 16 の孔径をφ1.99mm に設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイス(実施態様例 3, 図 3 参照)を装着した。これを用いてツインインピンジャー(Copley 社製、UK)により(凍結乾燥ケーキに
- 15 空気速度約 95m/sec 及び空気流量約 295ml/sec で生じる空気衝撃を付与)、有効粒子割合(%)を算出した。各凍結乾燥組成物の崩壊指数及び有効粒子割合(%)を表 9 に示す。

<表 9>

	凍結乾燥組成物	崩壊指数	有効粒子割合 (%)
20	参 1) インシュリン 1mg	0.159	75.0
	参 2) インシュリン 1mg + ロイシン 1.4mg	0.145	80.7
	参 3) インシュリン 1mg + バリン 1.0mg	0.110	79.4
	参 4) インシュリン 2mg	0.177	42.4
	参 5) インシュリン 2mg + ロイシン 1.4mg	0.137	65.1

- 25 表 9 に示すように、崩壊指数が少なくとも 0.110 を示す非粉末状凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)は、上記の空気衝撃により容器中で容易に微粒子化され、しかも経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

参考例 6～10

インシュリン(Recombinant Human Insulin crystal, Biobras 社製, Brazil, 比活性: 26.4U/mg) 1mg と表 7 に示す各種担体 (1.5mg) をそれぞれ塩酸を含む注射蒸留水で溶解して 0.5ml に調製し、これを容器 (胴径  $\phi$ 18mm) に充填し、棚状凍結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD 社製) を用いて凍結乾燥した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について、崩壊指数を算出した。次に、得られた非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器 (胴径  $\phi$ 18mm) を、空気噴射流路 3 の孔径を  $\phi$ 1.2mm, 流出流路 4 の孔径を  $\phi$ 1.8mm に設計した噴射型乾燥粉末吸入デバイス (空気量約 20ml を供給できるペロー体を有する: 実施態様例 1, 図 1 参照) に装着した。これを用いて、容器中の非粉末状凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) に空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec の空気衝撃を付与し、生じた微粒子を、デバイスから、人工肺モデルであるエアロブリーダー (Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA; 測定条件: Breath rate 60L/min, Breath Volume 1L) を装着した粒度分布計 (エアロザイザー: Amherst Process Instrument, Inc. 社、USA、R. W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78(1993)) に直接噴射して、微粒子の粒度分布を測定した。そして、この結果から微粒子の空気力学的平均粒子径 ( $\mu \pm SD$ ) を算出した。

更に、非粉末状凍結乾燥組成物を充填した容器 (胴径  $\phi$ 18mm) を、空気導入流路 17 の孔径  $\phi$ 1.99mm, 吸引流路の孔径  $\phi$ 1.99mm に設計した自己吸入型乾燥粉末吸入デバイス (実施態様例 3, 図 3 参照) に装着した。そしてこれを用いてツインインピンジャー (Copley 社製, UK) により (凍結乾燥ケーキに空気速度約 95m/sec 及び空気流量 295ml/sec で生じる空気衝撃を付与), 有効粒子割合 (%) を算出した。

各凍結乾燥組成物の崩壊指数、デバイスから噴射された粒子の空気力学的平均粒子径 ( $\mu m \pm SD$ ) 及び有効粒子割合 (%) を表 10 に示す。

&lt;表 10&gt;

凍結乾燥組成物	崩壊指数	空気力学的平均粒子径 ( $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ , MMAD)	有効粒子割合 (%)
参 6) インシュリン + イロイン	0.124	1.759 $\pm$ 1.425	71.1
5 参 7) インシュリン + ロイン	0.250	1.954 $\pm$ 1.454	74.1
参 8) インシュリン + バリン	0.124	2.007 $\pm$ 1.438	72.1
参 9) インシュリン + フェニルアラニン	0.204	1.872 $\pm$ 1.477	62.0
参 10) インシュリン + D-マンニトール	0.160	2.239 $\pm$ 1.435	61.2

表 10 に示すように、崩壊指数が少なくとも 0.124 を示す非粉末状凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）は空気速度約 35m/sec 及び空気流量約 40ml/sec で生じる空気衝撃または空気速度約 95m/sec 及び空気流量 295ml/sec で生じる空気衝撃により、容器中で容易に微粒子化された。しかも、空気速度約 95m/sec 及び空気流量 295ml/sec で生じる空気衝撃で微粒子化された粒子の平均粒子径は 5 ミクロン以下であり、経肺投与に適した乾燥粉末製剤に調製することができた。

15

#### 産業上の利用可能性

本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば、凍結乾燥組成物を肺への送達に必要な大きさにまで微粒子化することができるとともに、該微粒子の肺へ吸入投与が可能である。すなわち、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば、非粉末状態で調製された凍結乾燥組成物を使用時（投与時）に微粒子化すると同時に、吸入投与が可能であり、これによって製剤の微粒化のための特別な操作が不要となる。従って、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システム（製剤システム）によれば、製造過程でのロス（薬物の不活性化や充填操作による回収ロス）や保存中のロス（微粒子状での保存による薬物の不活性化など）、並びに製造過程での夾雑物の混入の恐れがなく、所望の一定量を安定して投与することが可能となる。これは、特に蛋白質やペプチドなどの一般に高価な薬理活性物質を有効成分とする製剤に有用である。

25

また本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムにおいて得られる有効粒子割合

(Fine Particle Fraction) は少なくとも 10% 以上であり、さらに本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムによれば当該有効粒子割合を 20% 以上、25% 以上、30% 以上、並びに 35% 以上に高めることが可能である。米国特許公報第 6153224 号によると、従来のドライパウダー吸入装置の多くは、肺下部に付着する有効成分（粒子）は、吸入される有効成分の 10% 程度に過ぎないことが記載されている。また、特開 2001-151673 号公報においても、一般的な吸入用粉末製剤の肺への薬物の到達量（肺到達率）は、該製剤から排出される薬物の 10% 程度であることが記載されている。ゆえに、本発明の経肺投与用乾燥粉末吸入システムは、従来の吸入用粉末製剤よりも高い有効粒子割合（Fine Particle Fraction）を達成することができる点で有用な投与システムであるといえる。

本発明の凍結乾燥組成物および噴射型の乾燥粉末吸入デバイスによれば、空気圧送手段によって空気噴射流路から容器内に空気を噴射して僅かな空気衝撃を凍結乾燥組成物に与えるだけで該凍結乾燥組成物を微粒子化することができる。このため簡単な構造の吸入デバイスで、また簡単な取り扱いで用時に微粒子化が可能である。また、当該吸入デバイスは平易な構造を有するため低い製造コストで生産が可能であり、その結果大量配布が可能である。

また噴射型の乾燥粉末吸入デバイスによれば、ペロー体などの空気圧送手段の圧縮速度を調整することにより、使用者の呼吸能力に合わせてエアロゾル（粉末製剤）の吸引量を調整することができる。また、針部を一本にまとめることによれば、容器の口栓への針部の突き刺し作業が容易になる。

さらに自己吸入型の乾燥粉末吸入デバイスによれば、使用者の吸気圧で空気衝撃を発生させて凍結乾燥組成物をエアロゾル化（微粒子化）することができるので、使用者の吸気と同時に凍結乾燥組成物の微粒子化と肺への投与が可能であり、これによってロスなく安定した量での薬物投与が期待できる。また、エアロゾル化（微粒子化）のために別途特別の操作が不要であるため取扱いが容易である。また、噴射型と同様、針部を一本にまとめることによれば容器の口栓への背部の突き刺し作業が容易になる。

本発明の乾燥粉末吸入デバイスによれば、吸引流路及び空気導入流路を有する針部の先端を容器の口栓に突き刺し、患者の吸気圧で吸引口から前記容器内の空

気を吸入することにより、針部の空気導入流路から容器内に空気を流入させて前記凍結乾燥組成物に空気衝撃を与え、粉末化した凍結乾燥組成物を容器から吸引することができる。

- また、特に実施態様例 4 に記載する本発明の乾燥粉末吸入デバイスの場合には、
- 5 下記の効果を奏する。

凍結乾燥組成物に有効な空気衝撃を与え、微粒子化した粉末状の凍結乾燥組成物を容器から吸引しようとする場合には、吸引流路及び空気導入流路の断面積を大きくしなければならず、そのために針部の径を大きくする必要がある。

- しかし、径の大きい針部を口栓に突き刺す場合には、容器を、確実に保持した
- 10 状態において、針部の軸線から外れることなく、針先に近づけ、大きな力で口栓を針先に押し付ける必要が生じる。

- そこで、本発明の乾燥粉末吸入デバイスは、上述のように、容器を保持するホルダー部と、ホルダー部のガイド部と、機構部及び該機構部を操作する操作体を有するホルダー作動部とを備えることにより、容器を、ホルダー部で保持し、
- 15 ガイド部に沿って針部の軸線上を移動させて針先に近づけ、操作体を操作することにより比較的小さい力で容器の口栓を針部に突き刺すことができる。

このように、本発明の乾燥粉末吸入デバイスによれば、容器の口栓を容易かつ確実に針部に突き刺すことが可能になる。

- また、前記ハウジングは筒状に形成され、該ハウジングの先部に前記吸引口部
- 20 を形成し、前記ハウジング内に前記容器の収納室を形成し、前記針先が前記収納室を向くように前記針部を前記ハウジング内に配設し、前記針部の空気導入流路と連通して外気を導入するための導入口を前記ハウジングの壁部に設け、前記ホルダー作動部により前記ホルダー部を前記収納室内において前記ハウジングの軸先方向に前進及び後退させるように構成すれば、ペンシル形の乾燥粉末吸入デ
- 25 バイスを形成することができ、使いやすく、携帯にも便利になる。

また、前記ハウジングは、前記ホルダー部が後退した位置に前記容器の出し入れ口を有するハウジング本体と、前記ハウジング本体にヒンジにて連結された前記出し入れ口の蓋とで形成され、前記ホルダー作動部は、前記蓋を倒して前記出し入れ口を開じたときには、前記ホルダー部を前進させ、前記蓋を起こして前記



出し入れ口を開けたときには、前記ホルダー部を後退させる前記機構部を備え、  
且つ、前記蓋が前記機構部の操作体を兼ねるようにすれば、ホルダー作動部の機構部を簡略化できて製造コストの面で有利になる。また、容器の口栓が針先に突き刺さると同時に容器の出し入れ口に蓋をすることができるので、使いやすくなる。

## 請求の範囲

1. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、下記(i)～(iii)の特性を有する経肺投与用の凍結乾燥組成物：
  - 5 (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
  - (ii) 崩壊指数が0.05以上である、及び
  - (iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径（空気力学的粒子径）が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる。
- 10 2. 有効成分として高分子薬物を含む、請求項1に記載の凍結乾燥組成物。
3. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、下記特性：
  - (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、
  - (ii) 0.05以上の崩壊指数を有する、及び
  - 15 (iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる
- 20 有する凍結乾燥組成物を収容した容器に、上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできるデバイスを用いて、当該空気衝撃を備えた空気を導入し、
- それによって上記凍結乾燥組成物を平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子とする、経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。
4. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである請求項3に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法。
- 25 5. デバイスとして下記（A）または（B）に記載の乾燥粉末吸入デバイスを用いて凍結乾燥組成物を微粒子化することを特徴とする請求項3に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造方法：
  - （A） 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを備え、

- 5 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス；または

- 10 (B) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

- 15 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

- 20 6. (1) 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、下記特性：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 崩壊指数が0.05以上である、及び

- 25 (iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる：

を有する凍結乾燥組成物を収容した容器と、

(2) 上記容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段、及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えたデバイスとを組み合わせて用いられる経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

7. 吸入時に上記容器と上記デバイスとが組み合わされて用いられる、請求項6に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

8. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである請求項6に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

5 9. デバイスとして、下記

(A) 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を使用者に吸入させるために用いられるデバイスであって、  
空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを

10 備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるよ

15 うに構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス、または

(B) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通する吸入口とを備え、

20 前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾

25 燥粉末吸入デバイス

を用いる請求項6に記載の経肺投与用乾燥粉末吸入システム。

10. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、下記特性：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0.05以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる：

5      を有する凍結乾燥組成物に、使用時に上記の空気衝撃を与えることによって平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上になるように微粒子化し、該微粒子化された粉末を使用者に吸入により投与させることを含む、経肺投与方法。

10      11. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、請求項10に記載の経肺投与方法。

12. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである請求項10に記載の経肺投与方法。

15      13. デバイスとして下記(A)または(B)に記載する乾燥粉末吸入デバイスを用いる請求項11に記載の経肺投与方法：

20      (A) 容器に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を使用者に吸入させるために用いられるデバイスであって、  
空気噴射流路を有する針部と、排出流路を有する針部と、前記針部の空気噴射流路に空気を送るための空気圧送手段と前記針部の排出流路に連通する吸入口とを備え、

25      前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺して空気噴射流路及び排出流路と前記容器内部とを連通し、前記空気圧送手段によって前記空気噴射流路を通じて前記容器内に空気を噴射することにより、噴射空気の衝撃で前記凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を前記排出流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス、または

(B) 容器内に非粉末状態で収容された凍結乾燥組成物を微粒子化し、得られた微粒子を被験者に吸入させるために用いられるデバイスであって、

吸引流路を有する針部と、空気導入流路を有する針部と、前記吸引流路に連通

する吸入口とを備え、

前記容器を密封する口栓に前記針部を突き刺した状態で、被験者の吸気圧で前記吸入口から前記容器内の空気を吸入すると共に負圧となった容器内に前記空気導入流路を通じて前記容器内に空気を流入させることにより、流入した空気の衝撃によって前記凍結乾燥組成物を微粒子化して、得られた微粒子を前記吸引流路を通じて吸入口から排出させるように構成したことを特徴とする経肺投与用の乾燥粉末吸入デバイス。

1 4. 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、下記特性：

10 (i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(ii) 0. 0 5 以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 1 7 ml/sec の空気流量を有する空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が 1 0 ミクロン以下または有効粒子割合が 1 0 % 以上の微粒子になる：

15 を有する凍結乾燥組成物を、上記平均粒子径または有効粒子割合を有する微粒子に粉末化して用いる、凍結乾燥組成物の吸入による経肺投与への使用。

1 5. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、請求項 1 4 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

1 6. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである請求項 1 4 に記載の凍結乾燥組成物の経肺投与への使用。

1 7. 吸入による経肺投与用の乾燥粉末製剤の製造のための、下記凍結乾燥組成物の使用：

25

(i) 配合成分を非溶解状態で含む組成液を凍結乾燥して調製してなる、

(ii) 非粉末のケーキ状形態を有する、

(iii) 0. 0 5 以上の崩壊指数を有する、及び

(iv) 少なくとも 1 m/sec の空気速度及び少なくとも 1 7 ml/sec の空気流量を有

する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、

という特性を有し、使用時に上記平均粒子径または上記有効粒子割合になるように微粒子化して用いられる凍結乾燥組成物。

5 18. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである、請求項17に記載の経肺投与用乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

19. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、請求項17に記載の経肺投与用の乾燥粉末製剤の製造のための凍結乾燥組成物の使用。

20. 経肺投与用乾燥粉末製剤の製造に用いられる、下記特性を有する凍結乾燥組成物を調製するための、配合成分を非溶解状態で含む組成液の使用：

(i) 非粉末のケーキ状形態を有する、

15 (ii) 0.05以上の崩壊指数を有する、及び

(iii) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、

という特性を有し、使用時に上記平均粒子径または上記有効粒子割合になるよう

20 に微粒子化して用いられる凍結乾燥組成物。

21. 凍結乾燥組成物が有効成分として高分子薬物を含むものである、請求項20に記載の配合成分を非溶解状態で含む組成液の使用。

22. 凍結乾燥組成物が容器内に収容されており、微粒子化された粉末が、当該容器内の凍結乾燥組成物に上記の空気衝撃を与えることのできる手段と微粒子

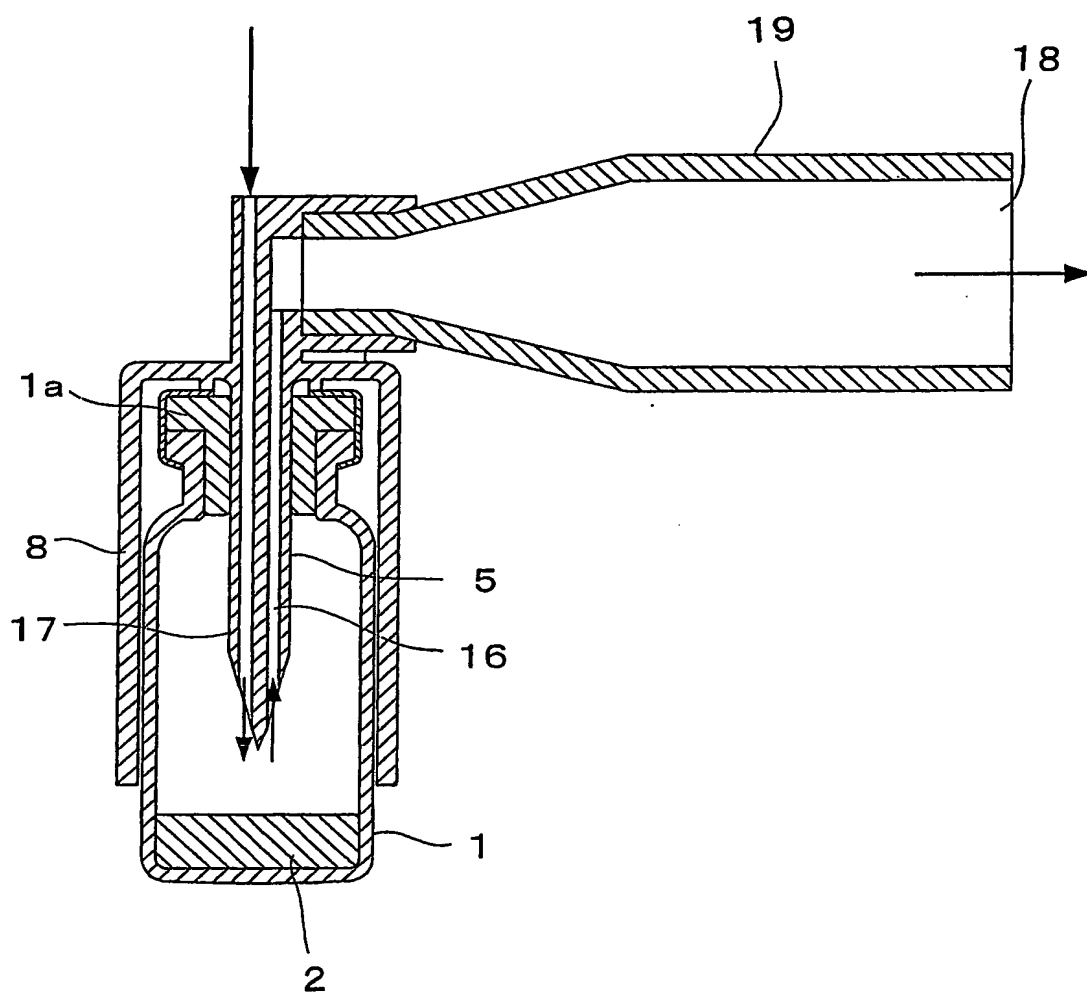
25 化された粉末状の凍結乾燥組成物を容器から排出する手段を備えたデバイスを用いて調製されるものである、請求項20に記載の配合成分を非溶解状態で含む組成液の使用。





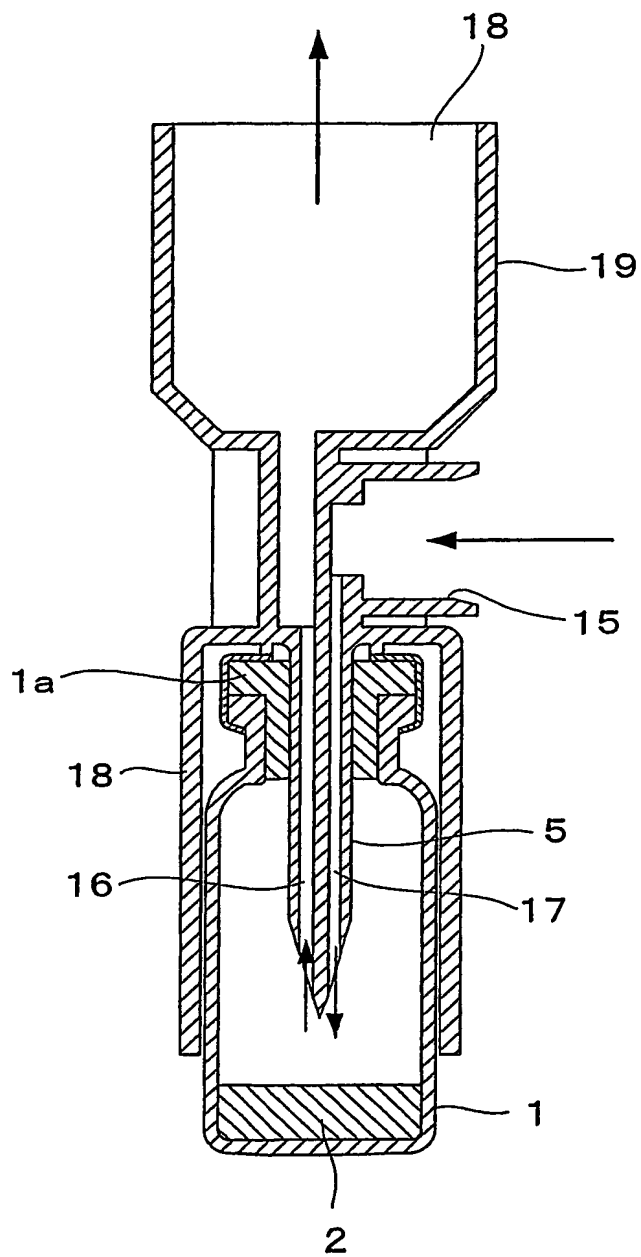
2/13

FIG. 2



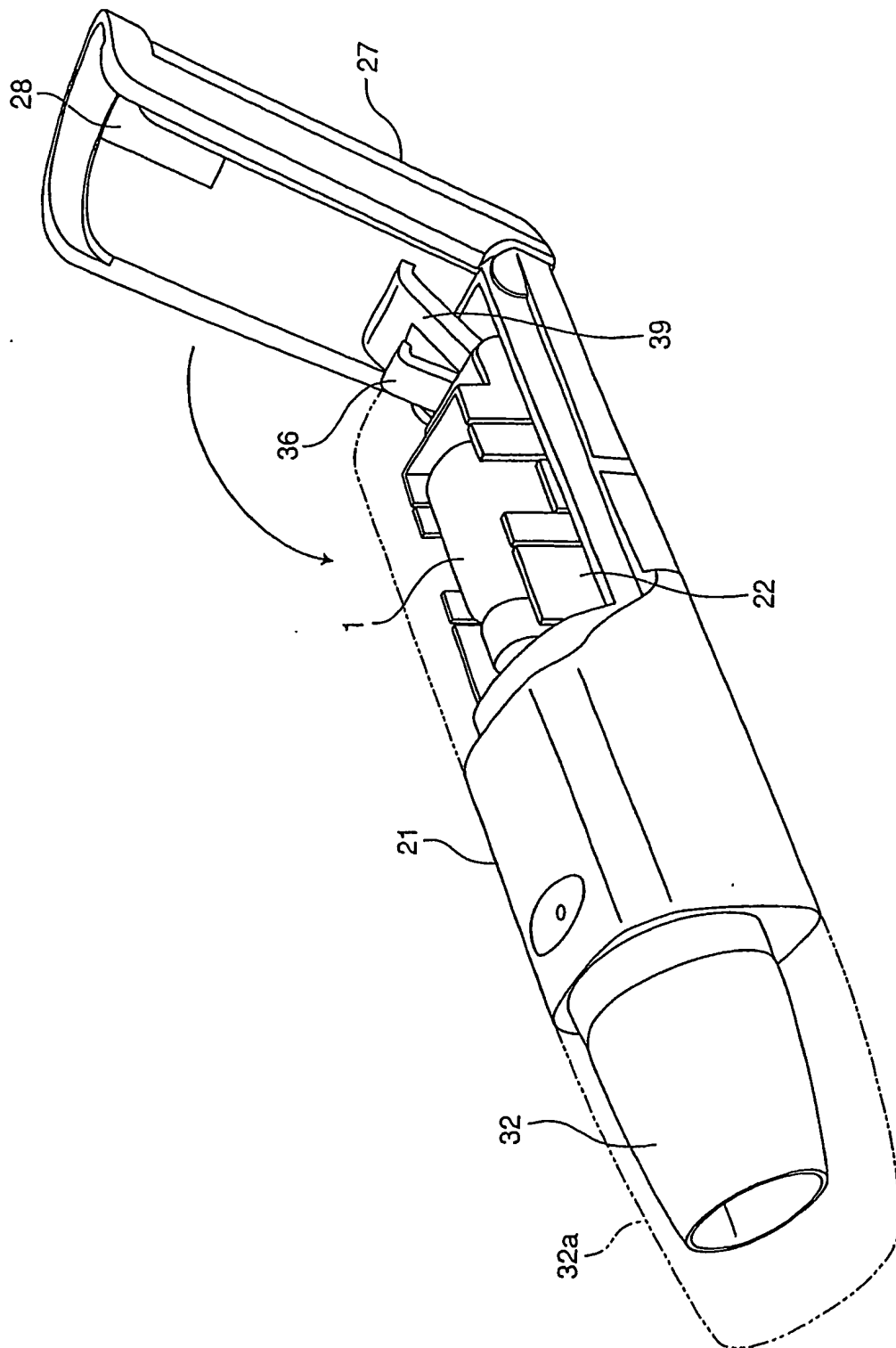
3/13

FIG. 3

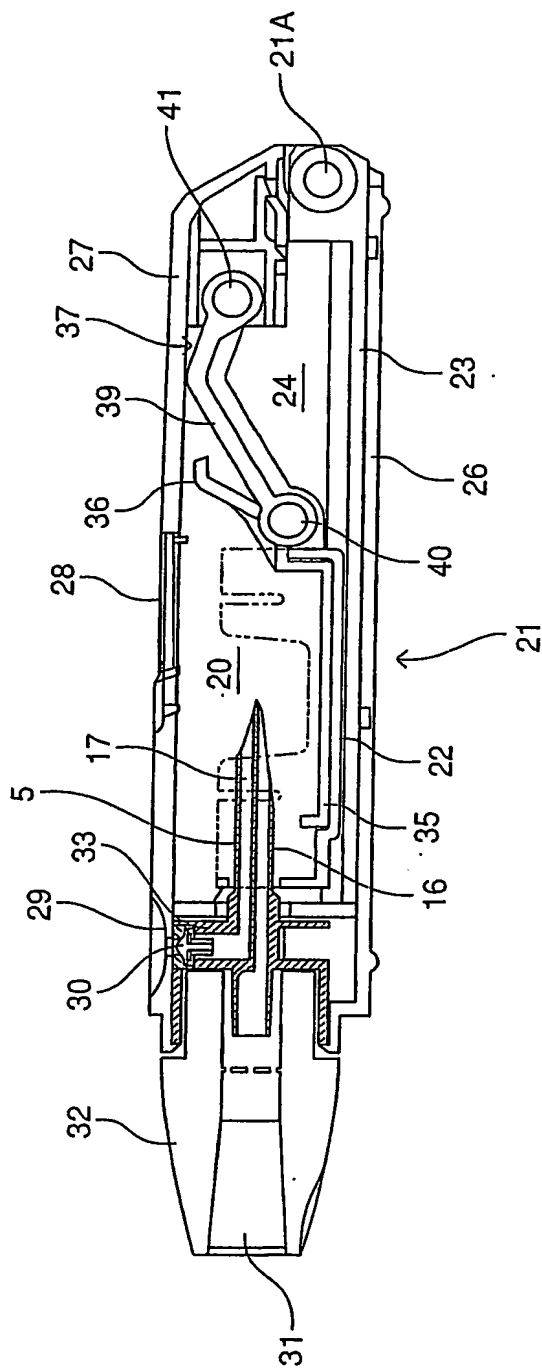


4/13

FIG. 4

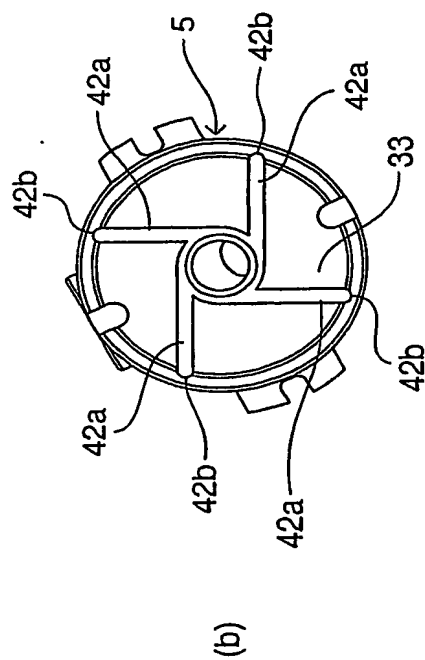
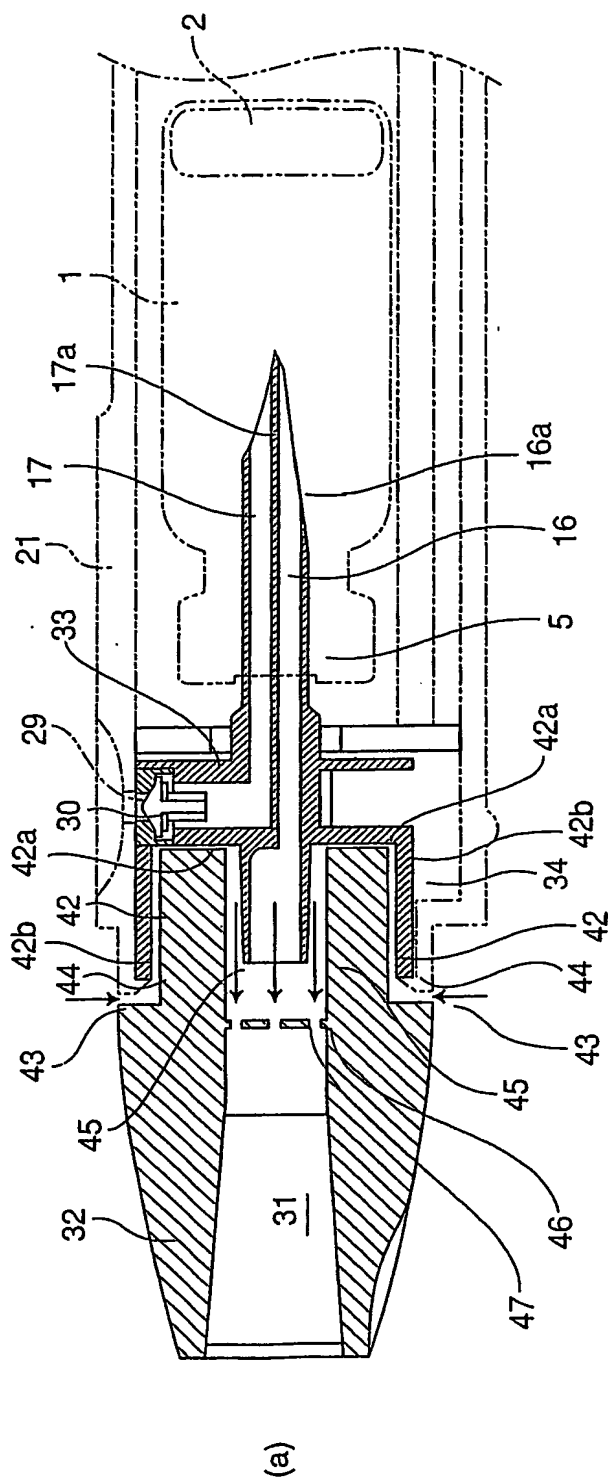


5/13  
FIG. 5



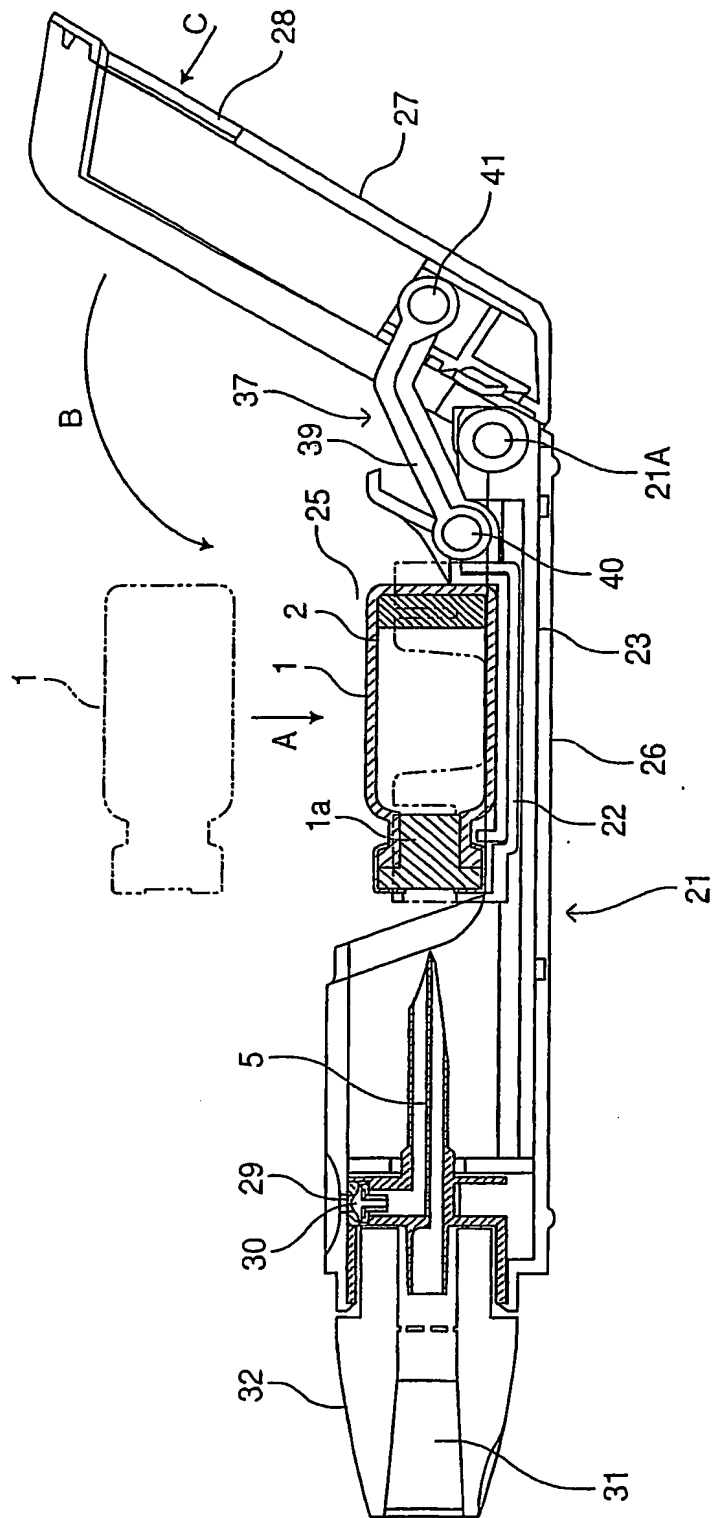
6/13

FIG. 6



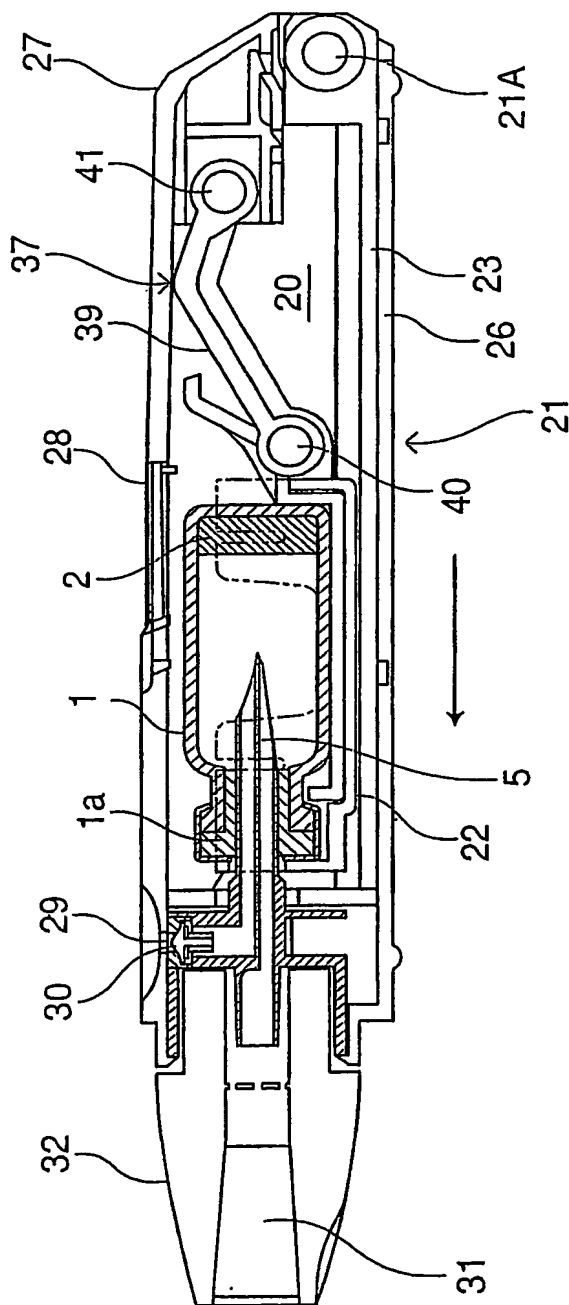
7/13

FIG. 7



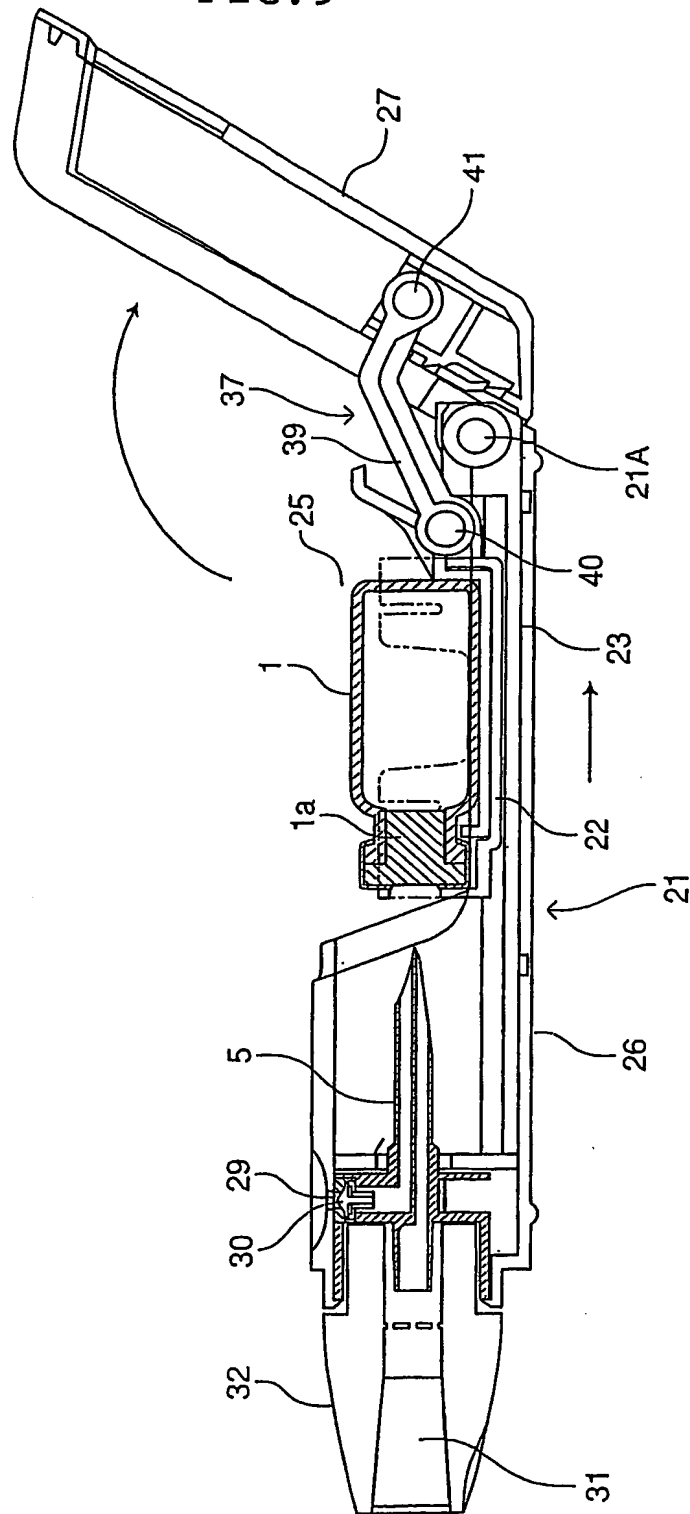
8/13

FIG. 8



9/13

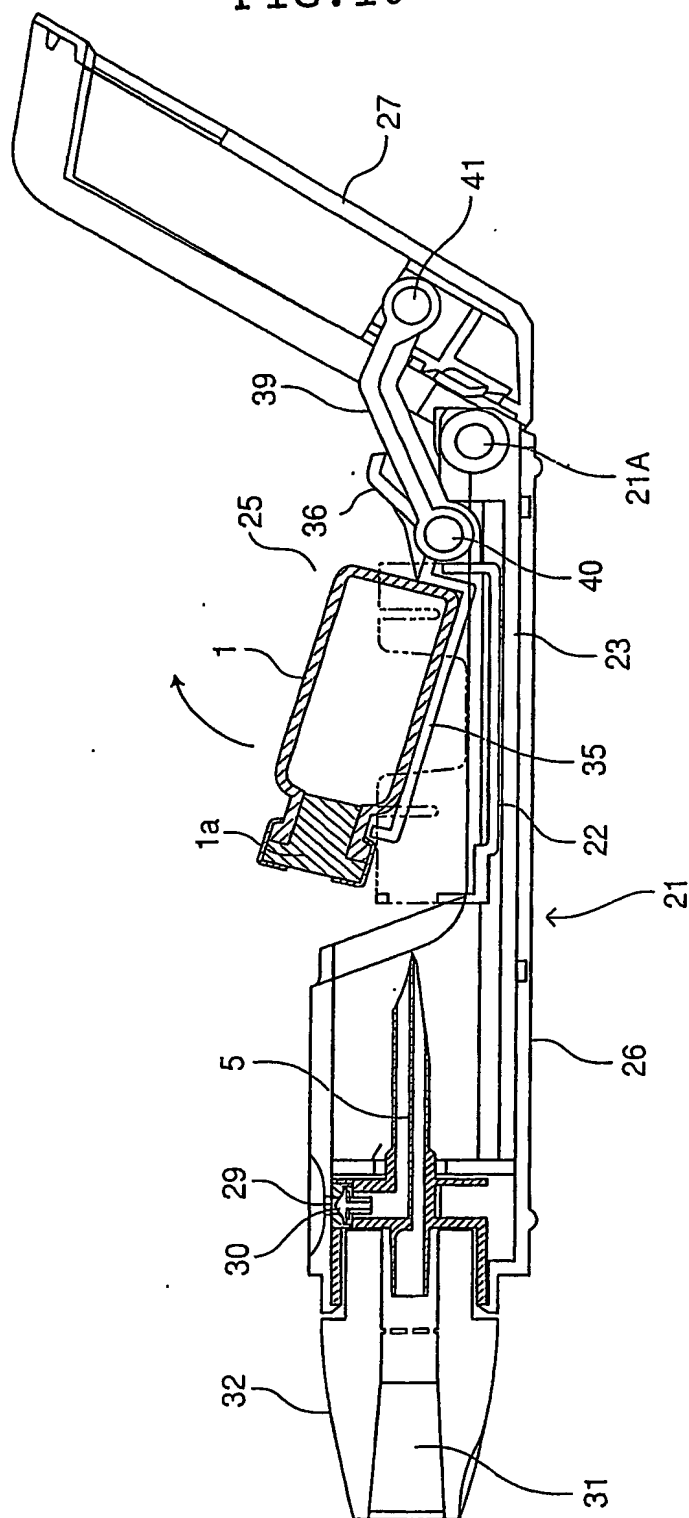
FIG. 9



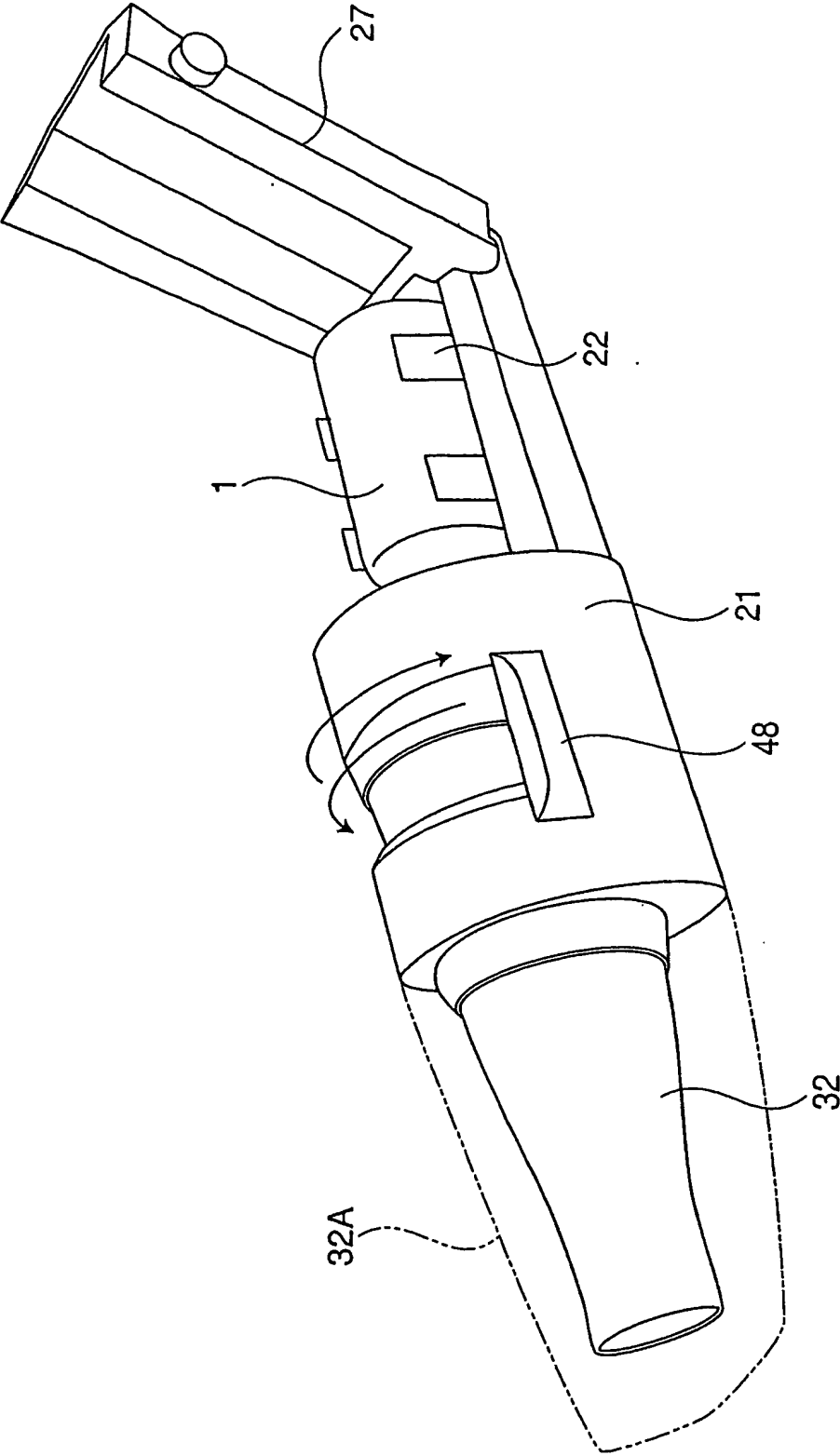


10/13

FIG. 10

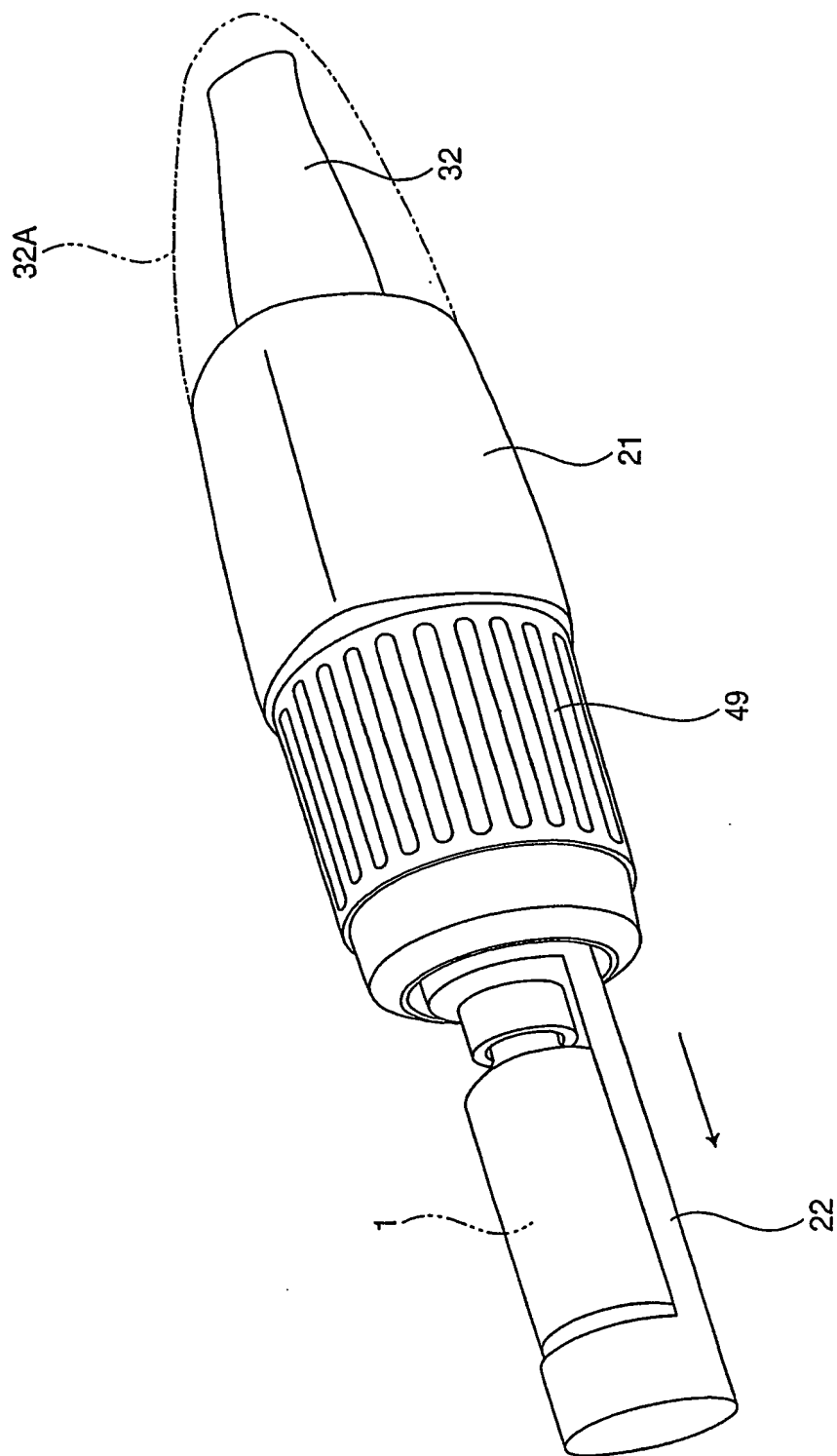


11/13  
FIG. 11

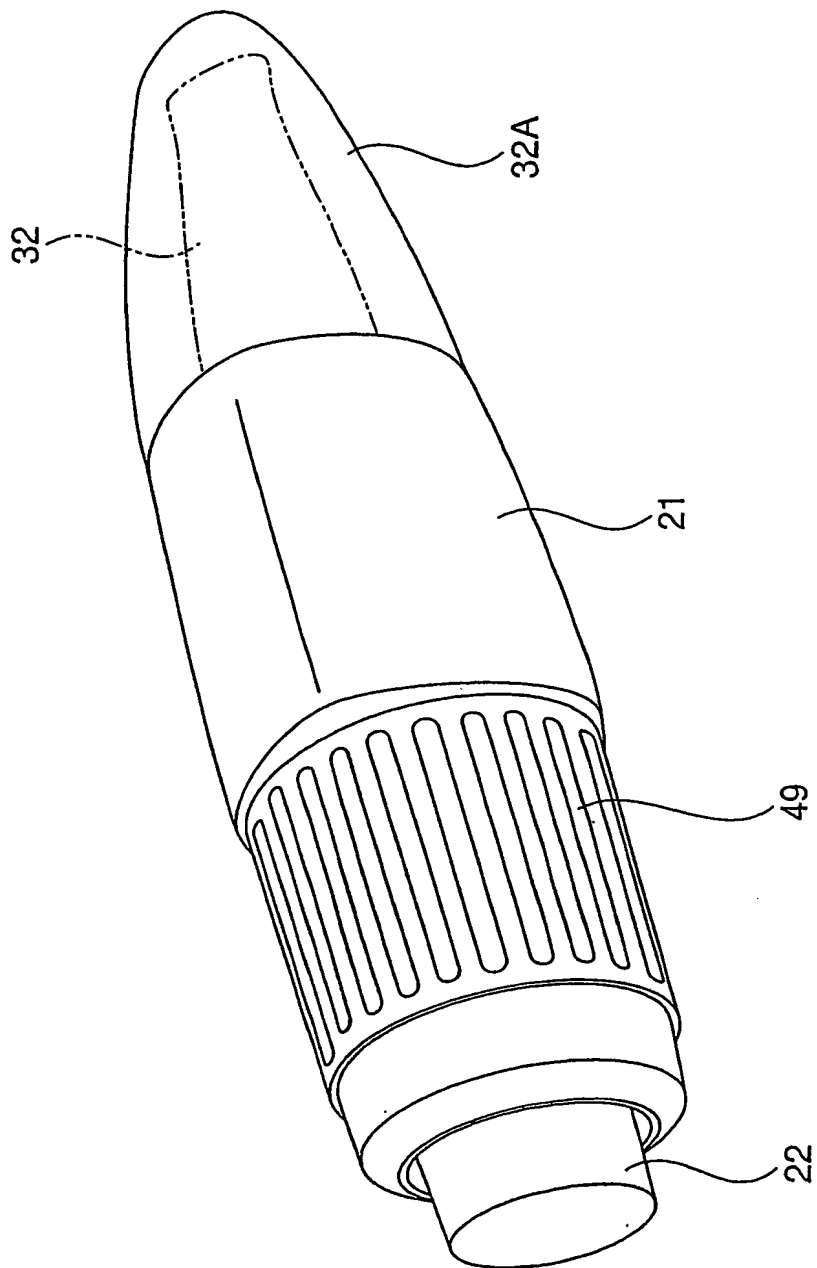


12/13

FIG. 12



13/13  
FIG. 13



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/15931

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/72, 9/14, 9/19, 38/28, A61P5/50, 43/00, A61M13/00, .  
15/00, A61J3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/72, 9/14, 9/19, 38/28, A61M13/00, 15/00, A61J3/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1992-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 91/16038 A1 (TOLAY INDUSTRIES, INC.), 31 October, 1991 (31.10.91), Full text & JP 5-500229 A	1-9, 17-22
A	JP 2002-179589 A (JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.), 26 June, 2002 (26.06.02), Full text (Family: none)	1-9, 17-22
A	JP 2002-241313 A (Ryukakusan Co., Ltd.), 28 August, 2002 (28.08.02), Full text (Family: none)	1-9, 17-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search  
28 January, 2004 (28.01.04)

Date of mailing of the international search report  
10 February, 2004 (10.02.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/15931

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/32144 A1 (INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC.), 10 May, 2001 (10.05.01), Full text & EP 1223915 A1	1-9, 17-22
A	WO 01/00262 A (CAMBRIDGE CONSULTANTS LTD.), 04 January, 2001 (04.01.01), Full text & EP 1191966 A1	1-9, 17-22
A	JP 11-267212 A (Kabushiki Kaisha Yunishia Jekkusu), 05 October, 1999 (05.10.99), Full text (Family: none)	1-9, 17-22
A	JP 11-16045 Y1 (Muheji FUJIMOTO), 24 November, 1936 (24.11.36), Full text (Family: none)	1-9, 17-22

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No.

PCT/JP03/15931

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10 to 16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 10 to 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/72, 9/14, 9/19, 38/28, A61P5/50, 43/00,  
A61M13/00, 15/00, A61J3/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/72, 9/14, 9/19, 38/28,  
A61M13/00, 15/00, A61J3/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1992-1996年  
日本国公開実用新案公報 1971-2002年  
日本国実用新案登録公報 1996-2002年  
日本国登録実用新案公報 1994-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 91/16038 A1 (TOLAY INDUSTRIES, INC.) 1991. 10. 31, 全文 & JP 5-500229 A	1-9, 17-22
A	JP 2002-179589 A (日本ケミカルリサーチ株式会社) 2002. 06. 26, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 17-22
A	JP 2002-241313 A (株式会社龍角散) 2002. 08. 28, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 17-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 01. 2004

国際調査報告の発送日

10. 2. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
内藤 伸一

4C

3127

電話番号 03-3581-1101 内線 3451



## C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/32144 A1 (INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC.) 2001. 05. 10, 全文 & EP 1223915 A1	1-9, 17-22
A	WO 01/00262 A (CAMBRIDGE CONSULTANTS LIMITED) 2001. 01. 04, 全文 & EP 1191966 A1	1-9, 17-22
A	JP 11-267212 A (株式会社ユニシアジェックス) 1999. 10. 05, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 17-22
A	JP 11-16045 Y1 (藤本武平二) 1936. 11. 24, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 17-22

